

INHIBIDOR DE IRAK Y MÉTODO DE PREPARACIÓN PARA EL MISMO Y USO DEL MISMO

La presente solicitud reivindica la prioridad a la Solicitud de Patente China No. 201910906833.7 presentada ante la Administración de Propiedad Intelectual Nacional de China el 24 de septiembre de 2019 y titulada como "IRAK INHIBITOR AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF", que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere al campo de la química farmacéutica, particularmente a un compuesto conveniente para el tratamiento del cáncer y de las enfermedades inflamatorias relacionadas con la cinasa asociada con el receptor de interleucina-1 (IRAK, por sus siglas en inglés), y más particularmente a un compuesto para regular una función de la IRAK-4.

Antecedentes de la invención

La familia de la cinasa asociada con el receptor de interleucina-1 (IRAK) son cinasas de proteínas serina-treonina intracelulares, que incluyen: IRAK1, IRAK2, IRAK-M y IRAK4. Una característica común de estos cuatro miembros es el dominio de muerte N-terminal típico que media la interacción entre el adaptador de la familia MyD88 y el dominio de la cinasa central, en donde IRAK1 y IRAK4 tienen actividad. La IRAK4 es un factor clave corriente abajo de la vía de señalización inflamatoria mediada por el receptor tipo Toll (TLR)/receptor interleucina-1 (IL-1R). Cuando el enlace del ligando a una molécula específica del patógeno (por ejemplo, lipopolisacárido, polipéptido y ADN viral) reconocida por la porción extracelular de la TLR, la porción intracelular recluta la MyD88 y otros factores para formar complejos e iniciar la autofosforilación IRAK1, con lo que se activa de este modo la cinasa de serina-treonina TAK1 corriente abajo, se promueven las vías de señalización NF- κ B y MAPK, se producen las citocinas proinflamatorias, las quimiocinas y las enzimas destructivas, y en última instancia se conduce a respuestas inflamatorias que median la inmunidad innata. La IL-1R se involucra en la defensa del huésped y la hematopoyesis y sirve como puente que conecta la inmunidad innata y la inmunidad adquirida. (Flannery, *et. al*, Biochem. Pharmacol., 2010, 80 (12):1981-1991).

La artritis reumatoide (RA, por sus siglas en inglés) es una enfermedad autoinmune crónica, inflamatoria y sistémica, caracterizada de manera prominente por inflamación que no supura en las articulaciones y los tejidos de las articulaciones. La RA se manifiesta principalmente por la sinovitis de las articulaciones, que eventualmente causa daño a varios tejidos (tales como cartílagos de las articulaciones, ligamentos y tendones) y a múltiples órganos. Los estudios han demostrado que una variedad de células inmunes participa y median la inflamación autoinmune en los pacientes con AR, que incluyen linfocitos T/B, macrófagos, neutrófilos, y similares. Mientras tanto, un gran número de investigaciones han demostrado la asociación directa entre citoquinas y RA, tal como las interleucinas (IL-1/IL-6) y TNF- α .

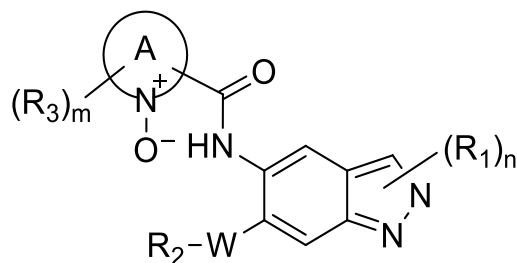
Los estudios han demostrado que los inhibidores de IRAK4 pueden bloquear eficazmente la producción del factor de necrosis tumoral de citocinas proinflamatorias (TNF, por sus siglas en inglés) en

leucocitos humanos inducidos por LPS o CPG; en ratones con artritis inducida por colágeno, los inhibidores de IRAK4 pueden inhibir significativamente la liberación de TNF, de este modo se controla la progresión de la enfermedad; en ratones con gota inflamatoria dependiente de MyD88, los inhibidores de IRAK4 pueden bloquear la infiltración de leucocitos de una forma dependiente de la dosis (Priscilla N, *et. al.*, J. Exp. Med., 2015, 13 (212):2189-2201).

Por lo tanto, se cree que la activación excesiva de la vía de señalización TLR/IL-1R dependiente de IRAK4 se relaciona estrechamente con el desarrollo y la progresión de la artritis reumatoide. Se ha confirmado en varios estudios que la activación de IRAK4 se relaciona estrechamente con el inicio y la progresión de las enfermedades tales como tumores, gota, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome metabólico, aterosclerosis, infarto de miocardio, sepsis, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, y alergia (Chaudhary D, *et. al.*, J. Med. Chem. 2015, 58 (1):96-110).

Breve descripción de la invención

Con el fin de resolver los problemas en la técnica anterior, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I o un estereoisómero, un racemato, un tautómero, un compuesto etiquetado isotópicamente, un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula I

en donde,

el anillo A es un heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterociclilo de 5 a 12 que contienen por lo menos uno de N;

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, CN, OH y los siguientes grupos opcionalmente sustituidos por uno, dos o más R: hidrocarbilo alifático (de C₁ a C₁₂) hidrocarbilo alifático (de C₁ a C₁₂) que opcionalmente comprende uno, dos o más heteroátomos, cicloalquilo de C₃ a C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, y arilo de C₆ a C₂₀ o heteroarilo de 5 a 14 miembros, y -NR_aR_b;

W se selecciona a partir de O, S, NH y es un solo enlace;

R_a y R_b se seleccionan independientemente a partir de H e hidrocarbilo alifático (de C₁ a C₁₂);

cada R se selecciona independientemente a partir de halógeno, CN, OH, SH, NR_aR_b y los siguientes grupos se sustituyen opcionalmente por uno, dos o más R': hidrocarbilo alifático (de C₁ a C₁₂), hidrocarbilo alifático (de C₁ a C₁₂) que opcionalmente comprende uno, dos o más heteroátomos, cicloalquilo de C₃ a C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, y arilo de C₆ a C₂₀ o heteroarilo de 5 a 14 miembros;

cada R' se selecciona independientemente a partir de halógeno, CN, OH, SH y NR_aR_b; y
n se selecciona a partir de 1, 2 y 3; y m se selecciona a partir de 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, el "hidrocarbilo alifático (de C₁ a C₁₂) que
opcionalmente comprende uno, dos o más heteroátomos" se puede seleccionar a partir de (de C₁ a C₁₂)
5 hidrocarbilo alifático, hidrocarbilo alifático (de C₁ a C₁₂) , hidrocarbilo alifático (de C₁ a C₆)
hidrocarbilo alifático (de C₁ a C₆), hidrocarbilo alifático (de C₁ a C₆) hidrocarbilo alifático de (de C₁ a C₆),
N-hidrocarbilo alifático (de C₁ a C₃) hidrocarbilo alifático (de C₁ a C₆), y N,N-di-hidrocarbilo alifático
alifático (de C₁ a C₃) hidrocarbilo alifático (de C₁ a C₆);

el "heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterociclilo de 5 a 12 miembros que contiene por lo menos
un N" se refiere a que el heteroarilo o heterociclilo contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, y además
10 puede contener otro uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, por ejemplo,
seleccionados a partir de piridina, pirrol, piperidina y tetrahidropirrol;

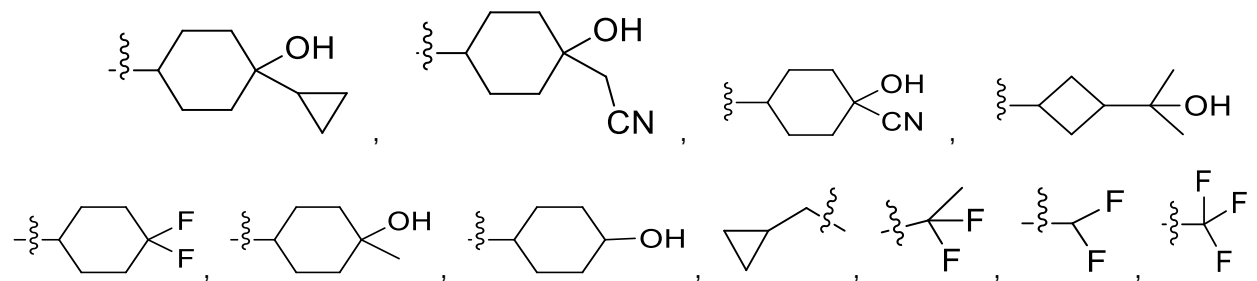
el hidrocarbilo alifático (de C₁ a C₁₂) se puede seleccionar a partir de alquilo (de C₁ a C₁₂),
alqueno (de C₂ a C₁₂) y alquino (de C₂ a C₁₂), y preferentemente, el hidrocarbilo alifático (de C₁ a C₁₂) se
15 puede seleccionar a partir de alquilo (de C₁ a C₆), alqueno (de C₂ a C₆) y alquino (de C₂ a C₆);

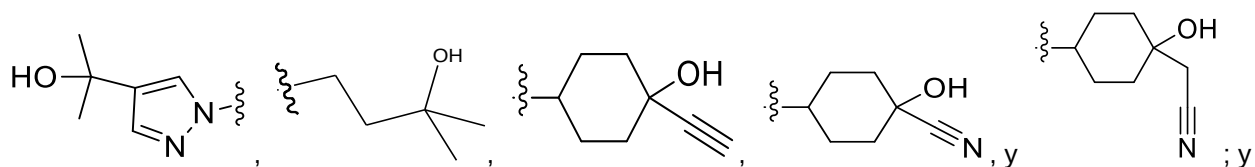
el halógeno se selecciona a partir de F, Cl, Br e I; y

el "cicloalquilo de C₃ a C₁₂" se puede seleccionar a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y
ciclohexilo.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención,

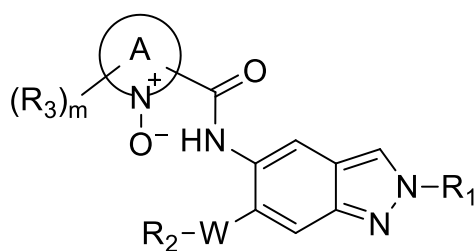
los R₁, R₂ y R₃ se pueden seleccionar independientemente a partir de los siguientes grupos,
opcionalmente sustituidos por uno, dos o más R: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo,
ter-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletlenilo,
1-butenilo, 1-etilenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo,
1-pentenilo, 1-hexenilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo,
25 1-hexinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentiloxilo,
metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, metoxipropilo, etoxilpropilo,
propoxipropilo, N-metilaminometilo, N-metilaminoetilo, N-etilaminoetilo, N,N-dimetilaminometilo,
N,N-dimetilaminoetilo, N,N-dietilaminoetilo, amino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, tetrahidropirrolilo,
piperidinilo, piridilo, pirazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo,



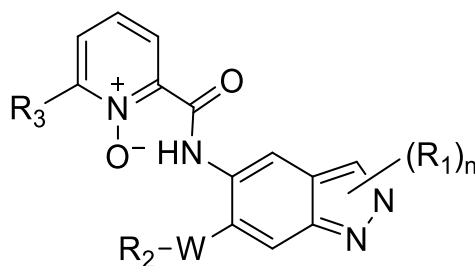
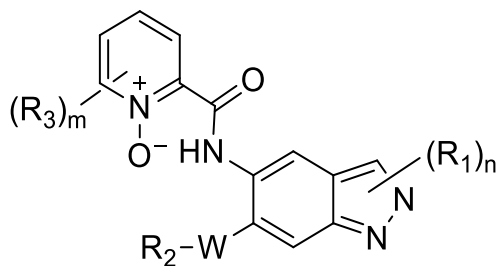


el indica el sitio de conexión del grupo.

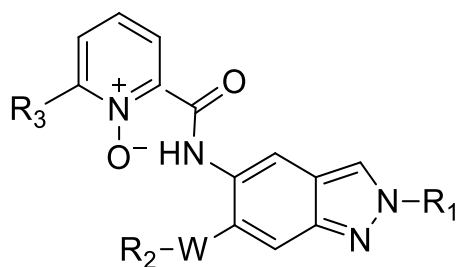
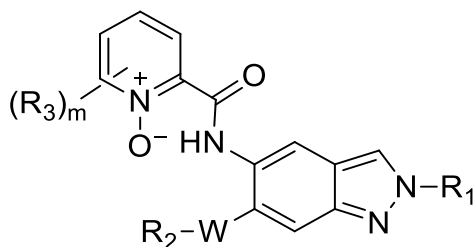
De acuerdo con una modalidad de la presente invención, en el compuesto de la fórmula I o el estereoisómero, el racemato, el tautómero, el compuesto etiquetado isotópicamente, el profármaco o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto de la fórmula I se puede seleccionar a partir de las estructuras siguientes de la fórmula Ia, fórmula Ib, fórmula Ic, fórmula Id y fórmula le:



fórmula Ia fórmula Ib



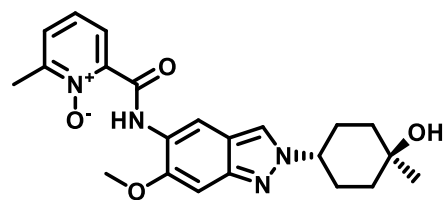
fórmula Ic fórmula Id



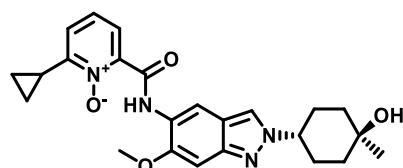
fórmula le

en la fórmula Ia, fórmula Ib, fórmula Ic, fórmula Id y fórmula le, R₁, R₂, R₃, m, n y W son como se definen en la fórmula I.

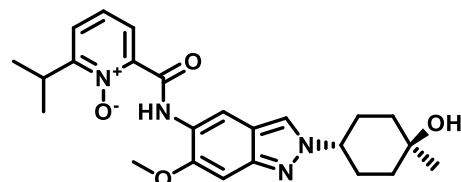
De acuerdo con una modalidad de la presente invención, en el compuesto de la fórmula I o el estereoisómero, el racemato, el tautómero, el compuesto etiquetado isotópicamente, el profármaco o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto de la fórmula I se puede seleccionar a partir de las estructuras siguientes:



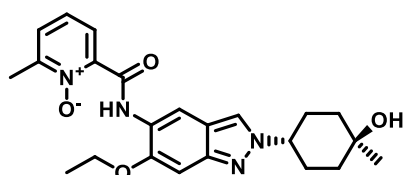
001



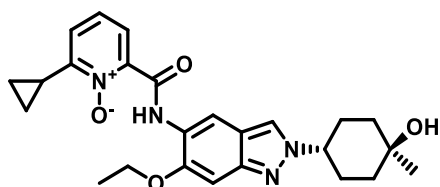
002



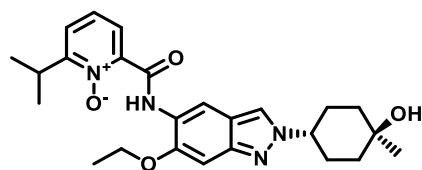
003



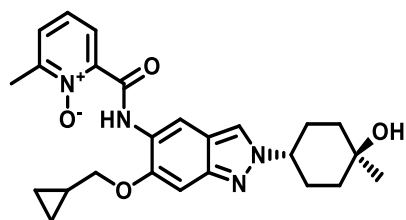
004



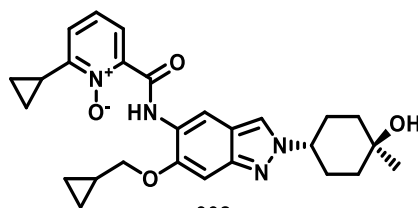
005



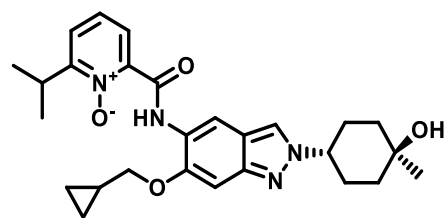
006



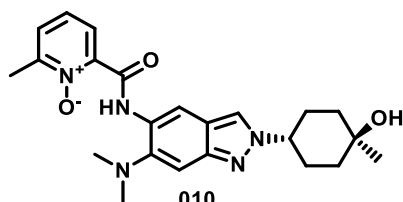
007



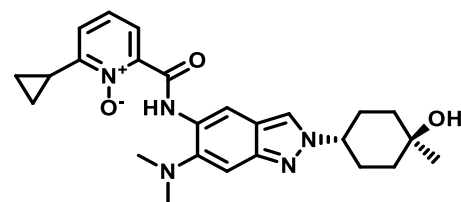
008



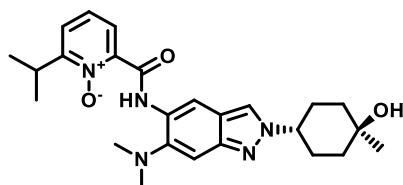
009



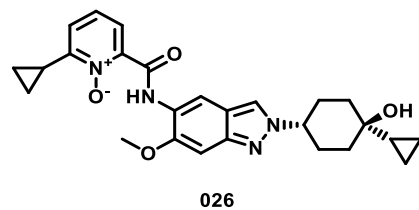
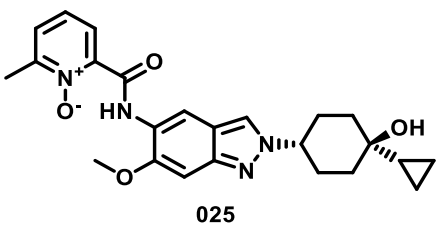
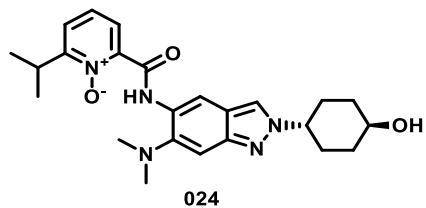
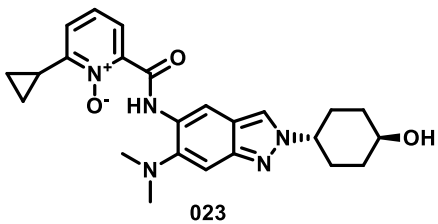
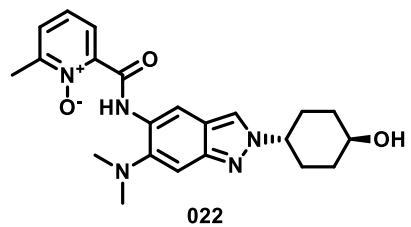
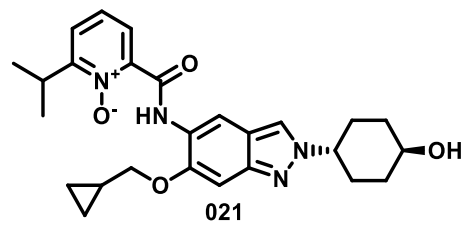
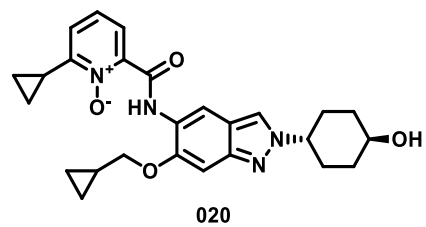
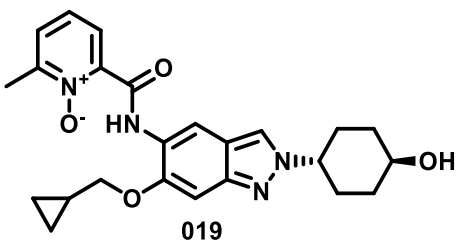
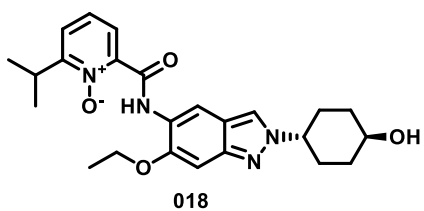
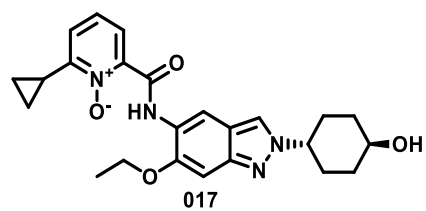
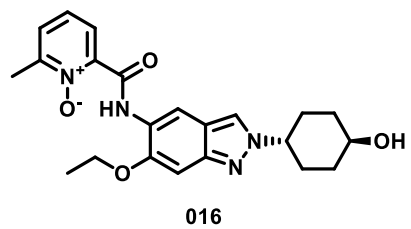
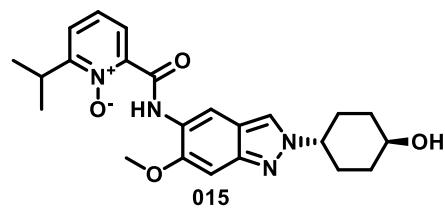
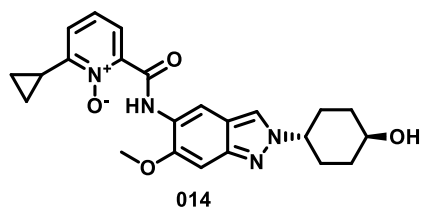
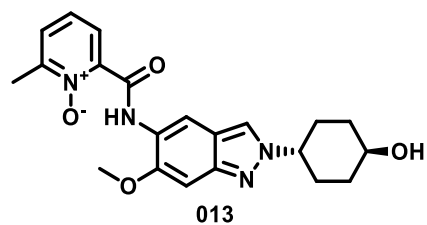
010

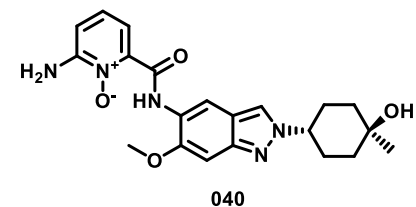
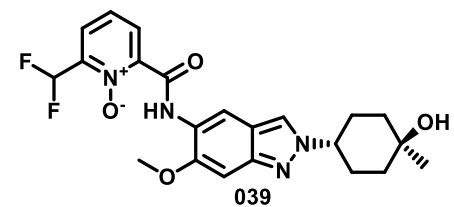
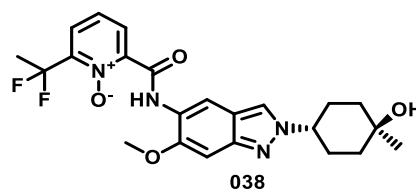
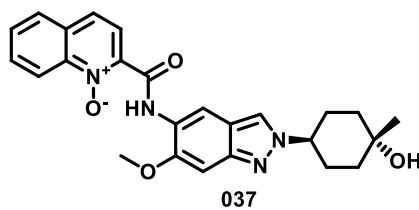
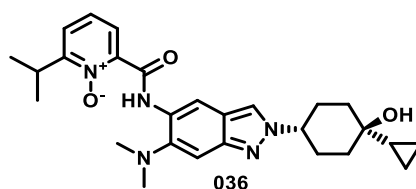
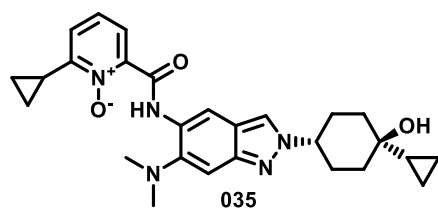
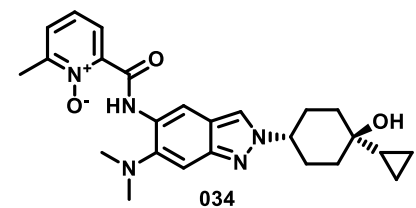
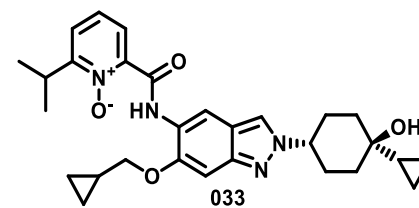
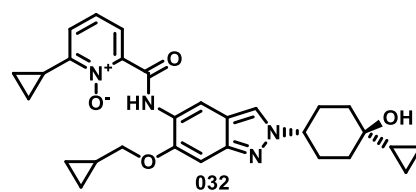
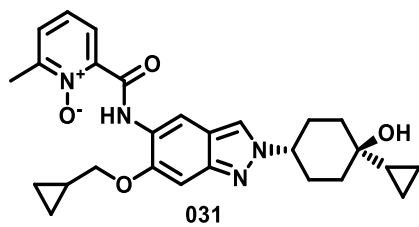
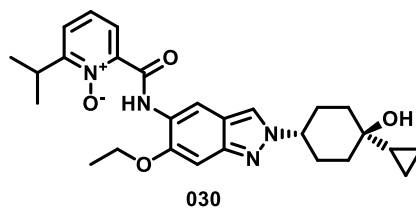
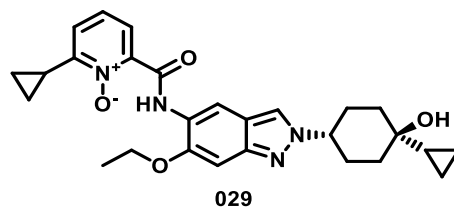
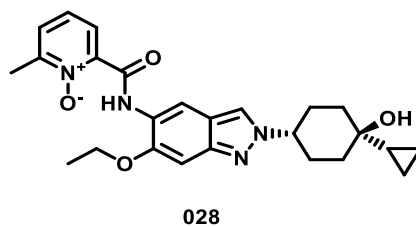
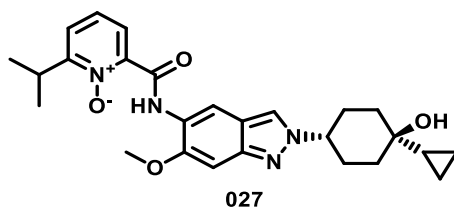


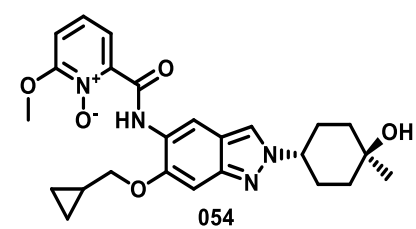
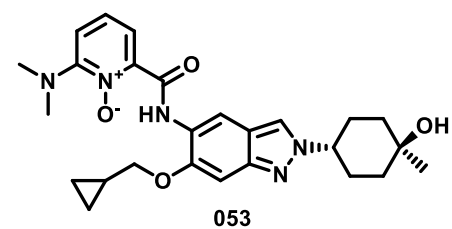
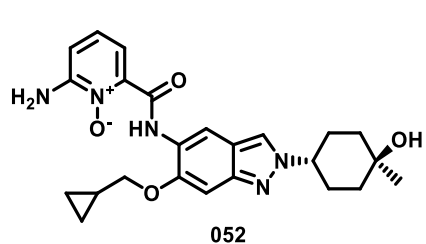
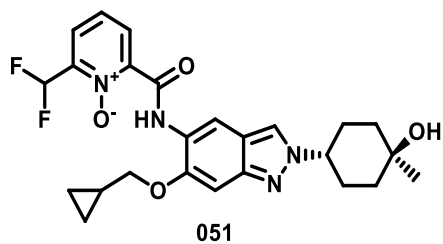
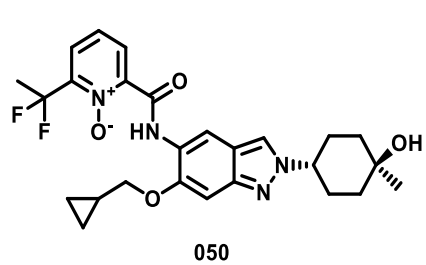
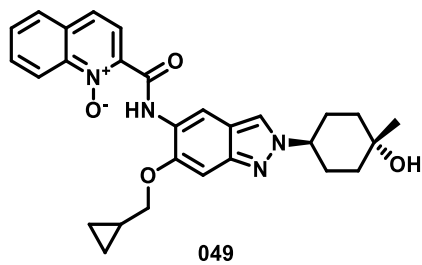
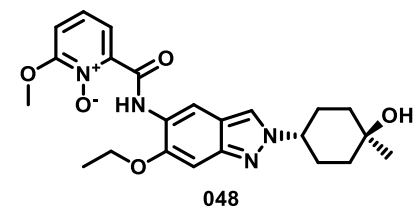
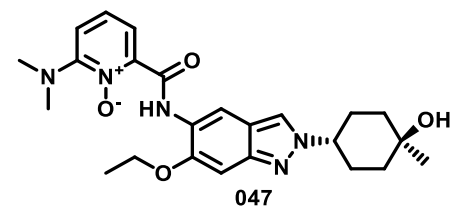
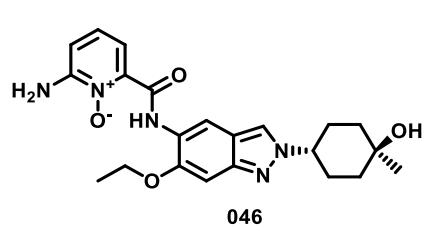
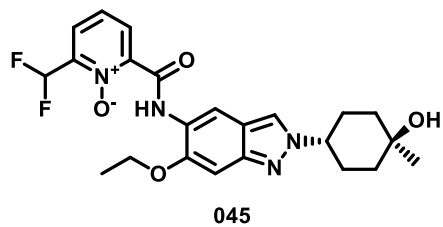
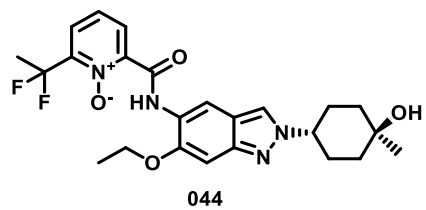
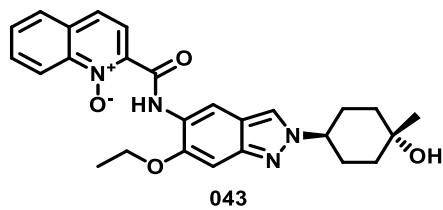
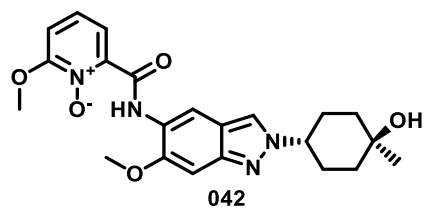
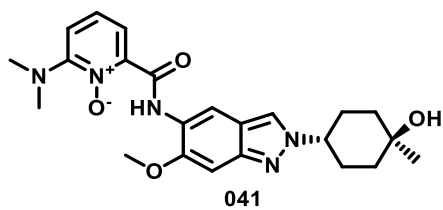
011

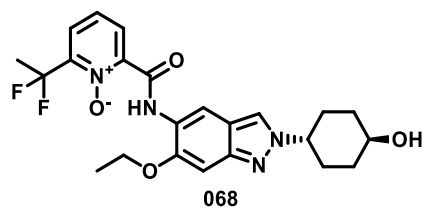
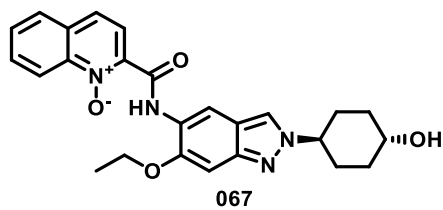
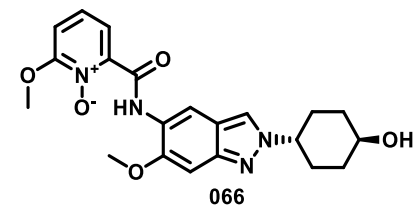
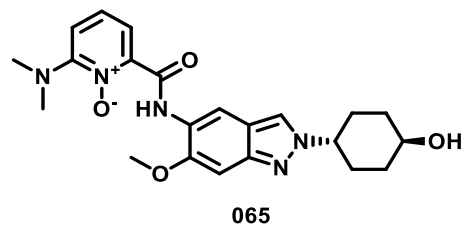
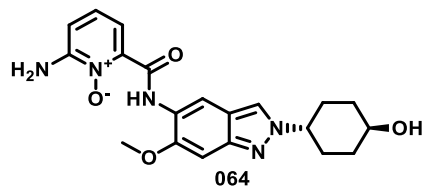
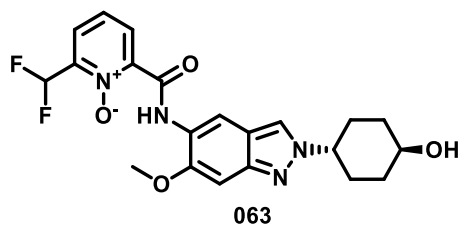
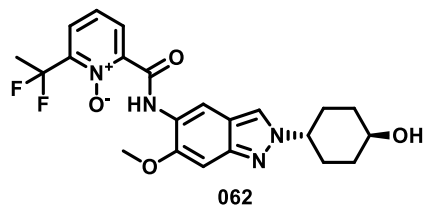
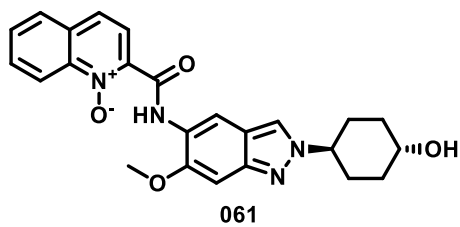
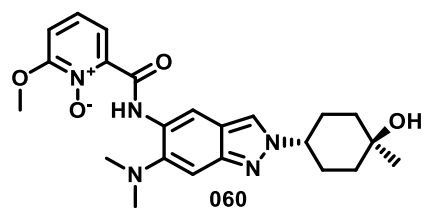
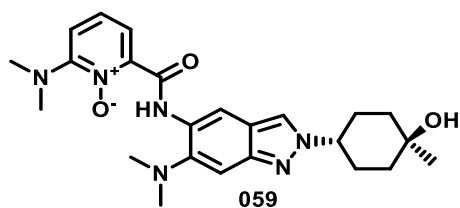
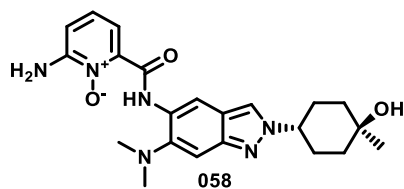
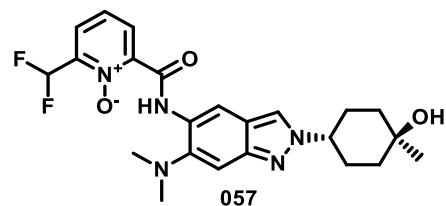
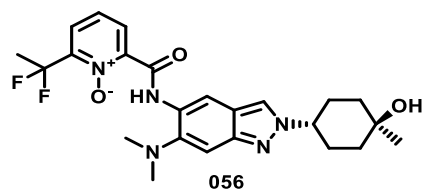
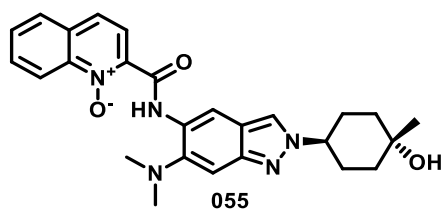


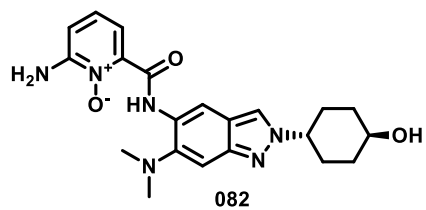
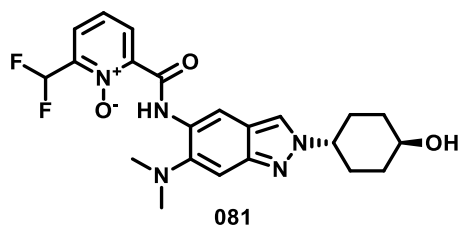
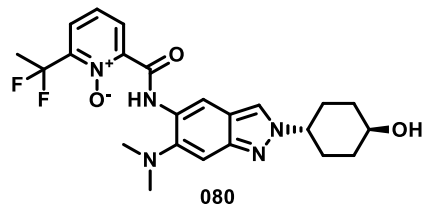
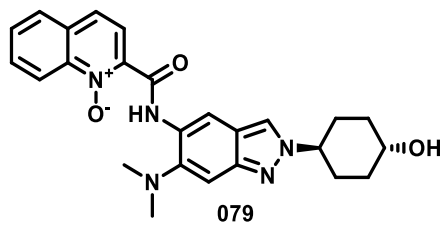
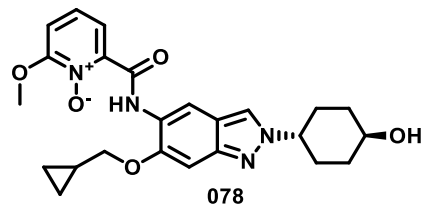
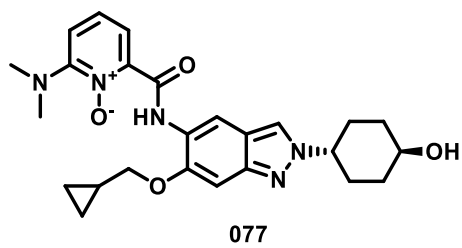
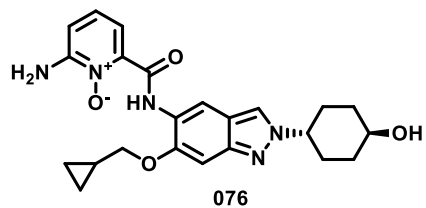
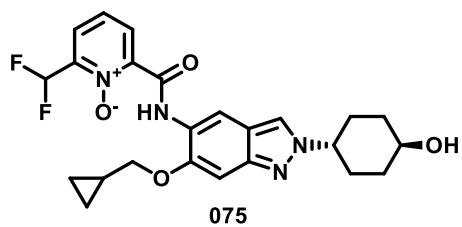
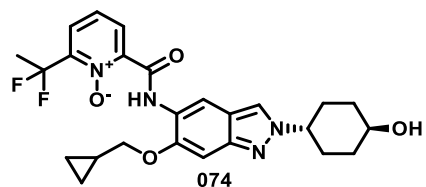
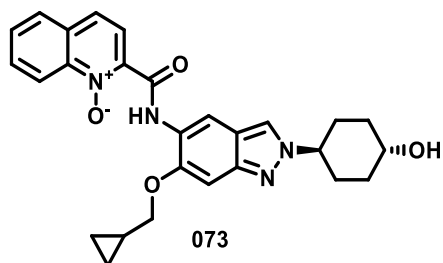
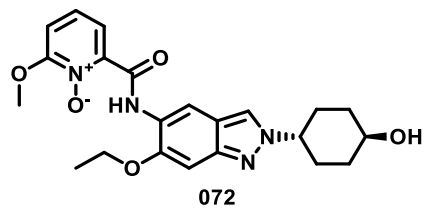
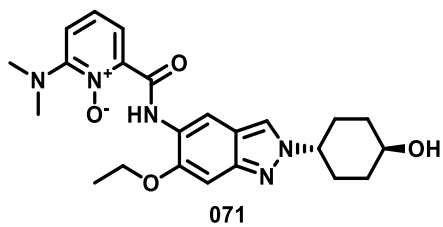
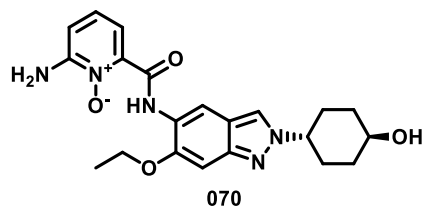
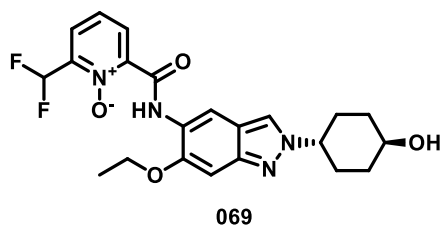
012

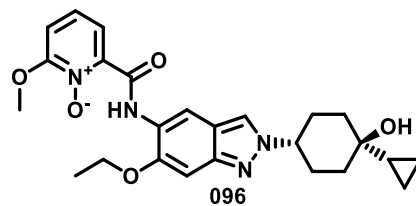
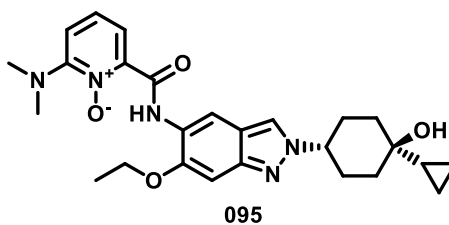
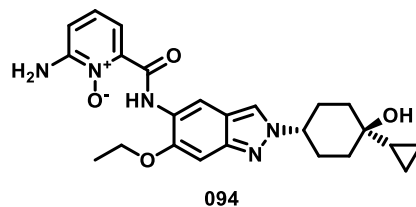
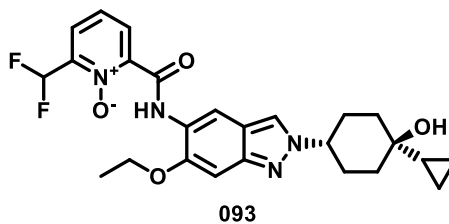
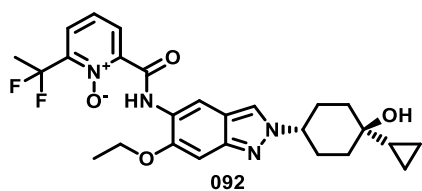
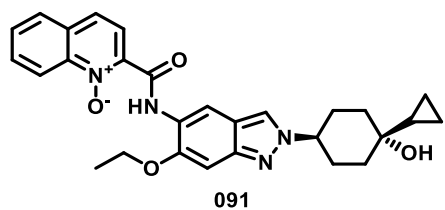
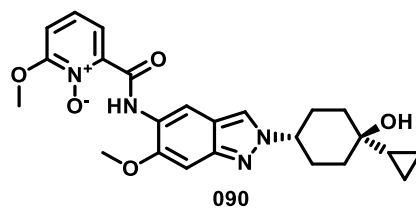
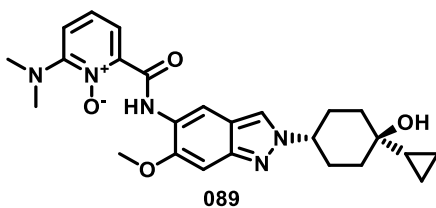
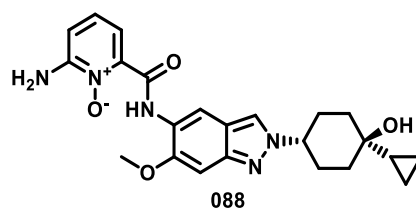
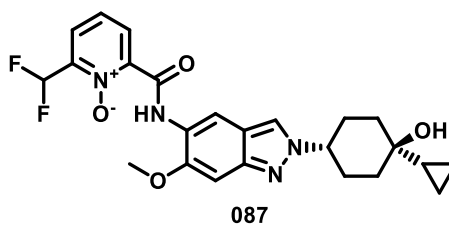
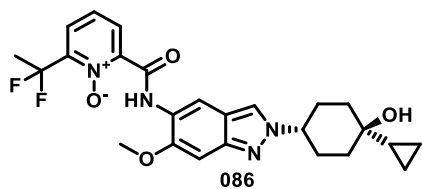
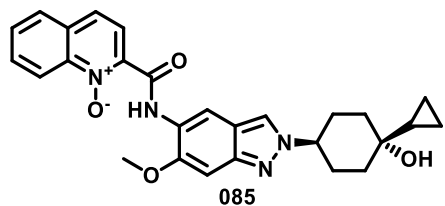
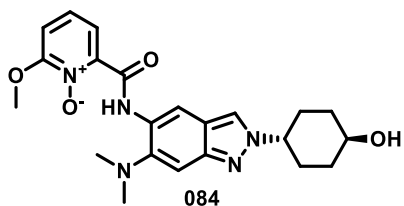
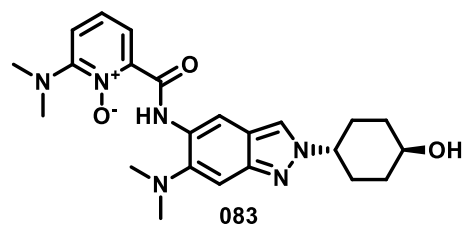




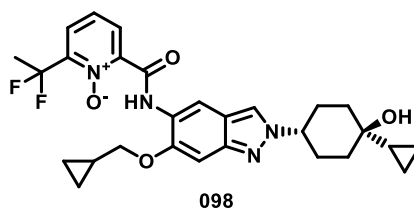
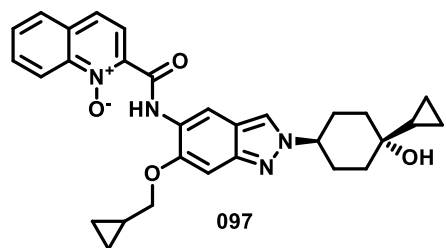




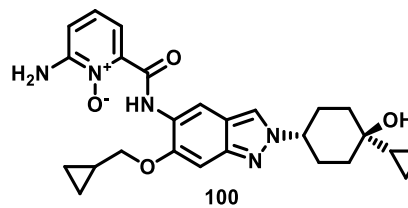
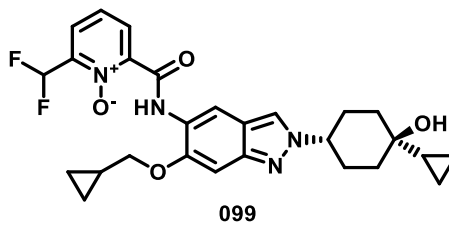




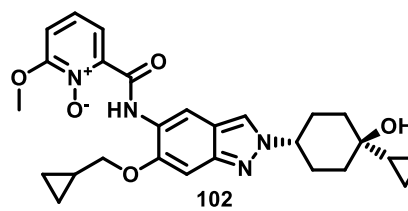
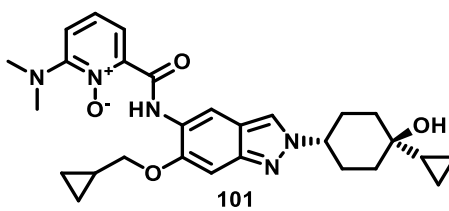
5



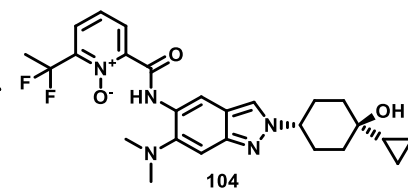
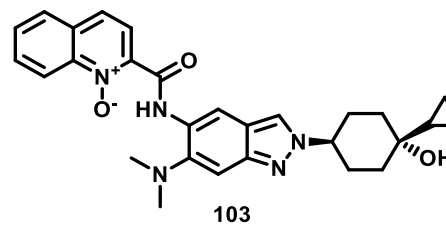
10



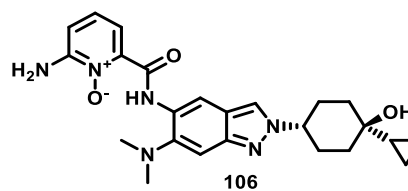
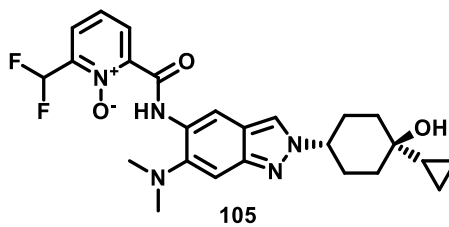
15



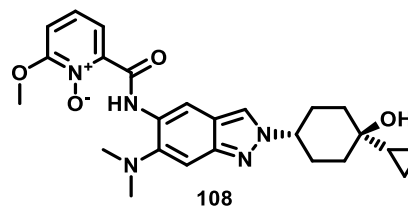
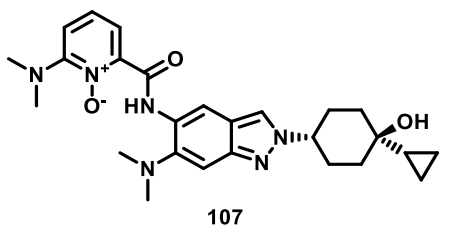
20



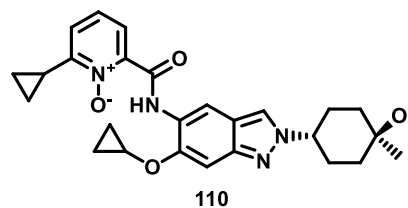
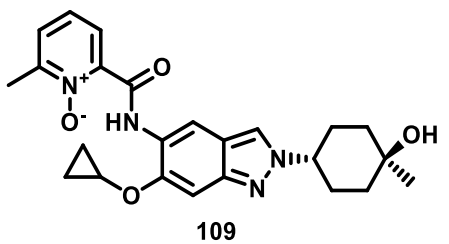
25

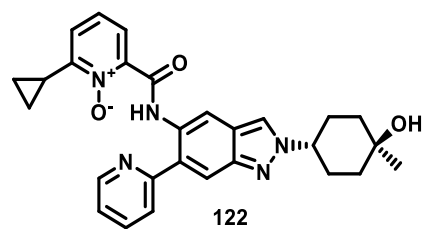
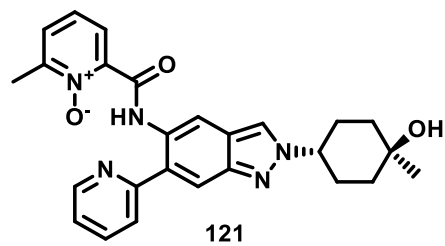
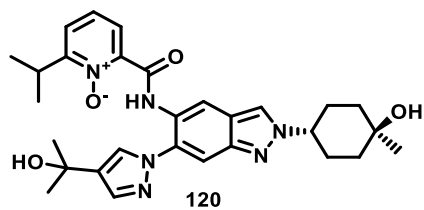
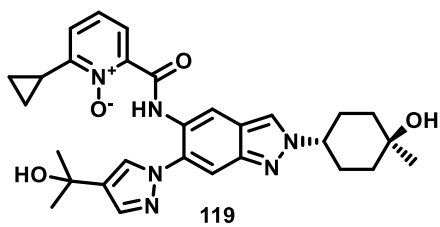
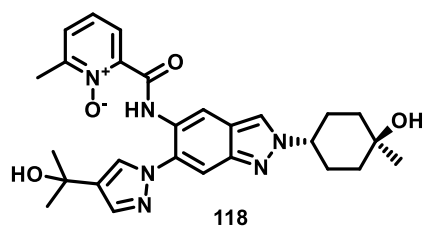
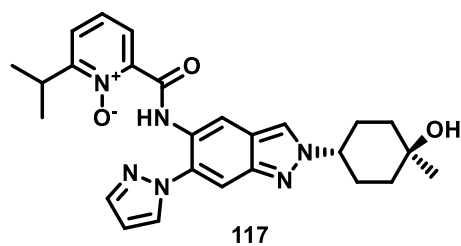
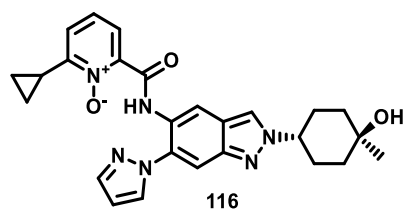
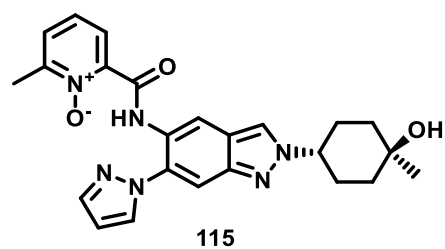
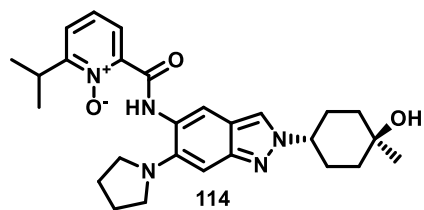
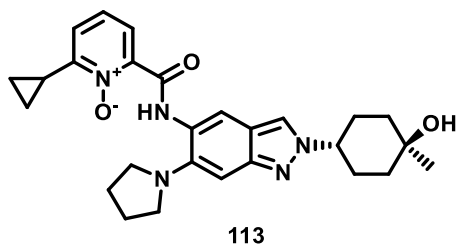
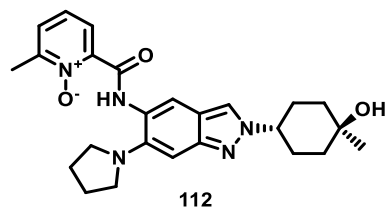
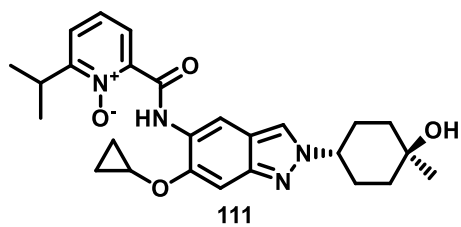


30

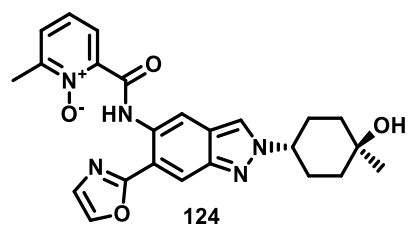
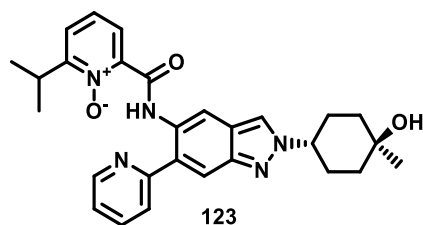


35

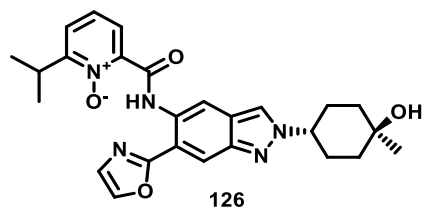
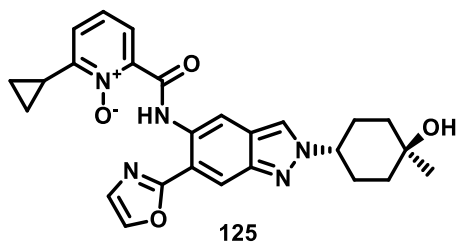




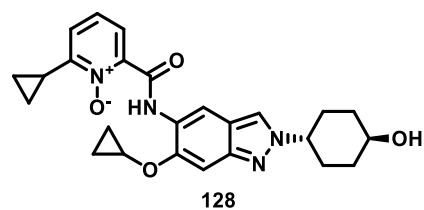
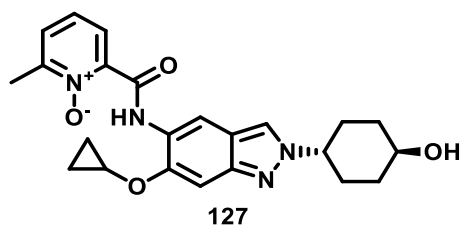
5



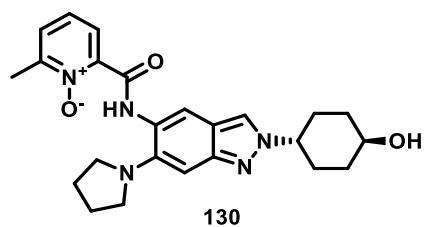
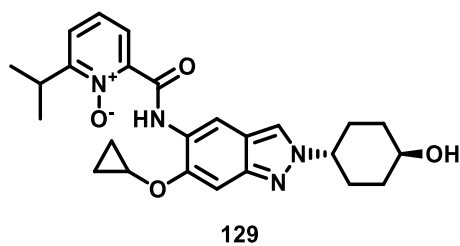
10



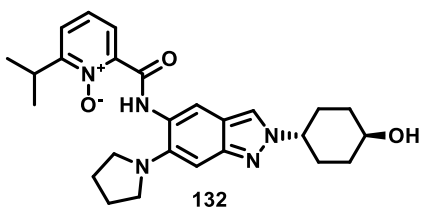
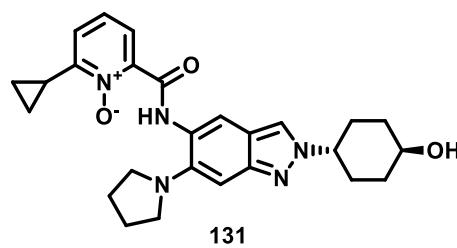
15



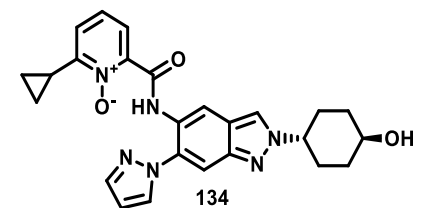
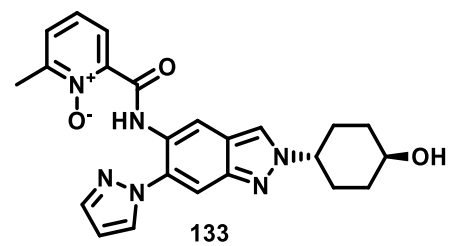
20



25

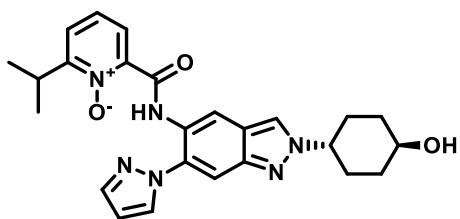


30

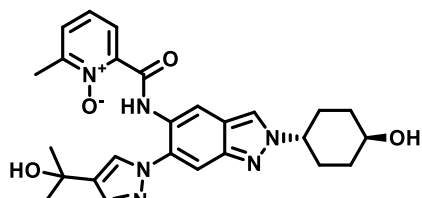


35

5

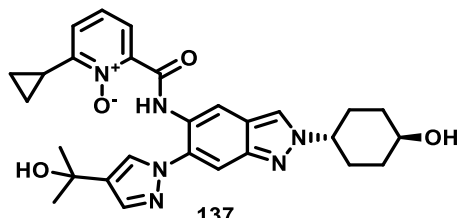


135

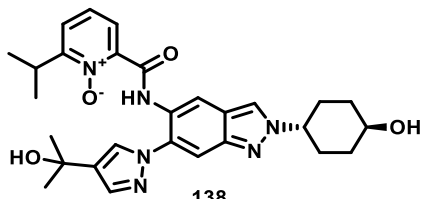


136

10

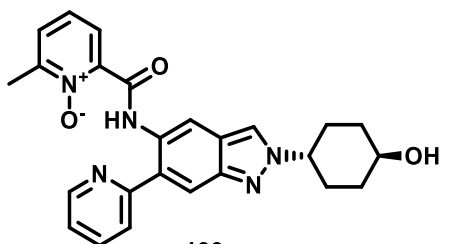


137

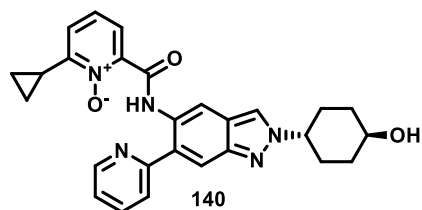


138

15

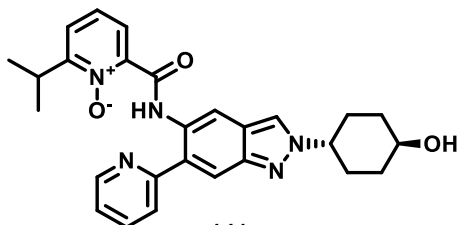


139

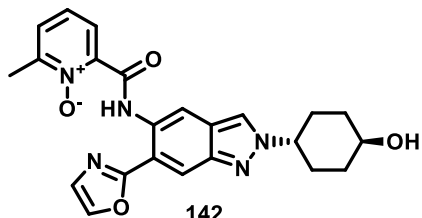


140

20

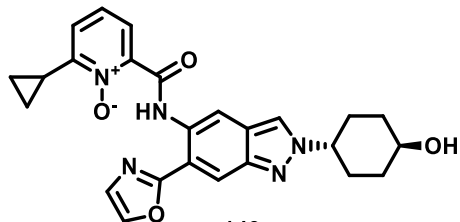


141

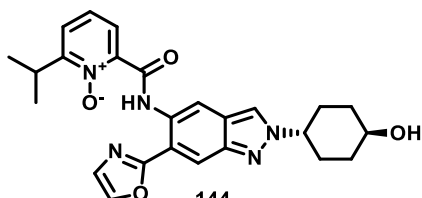


142

25

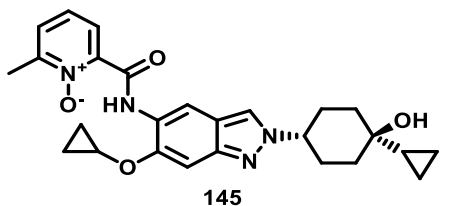


143

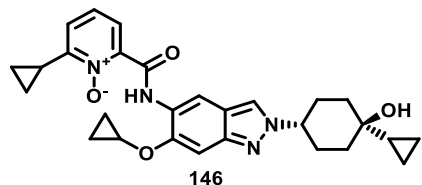


144

30

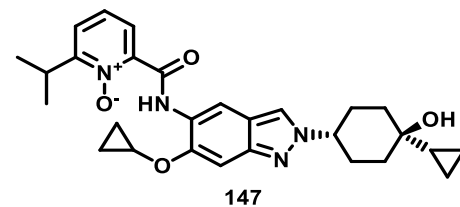


145

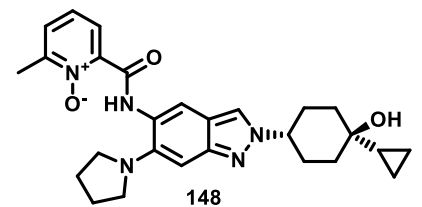


146

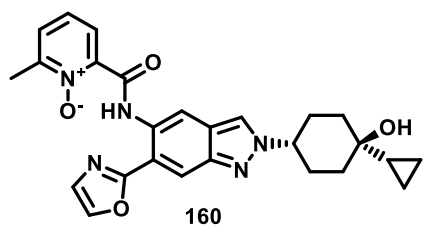
35

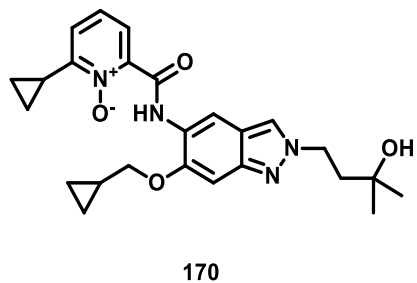
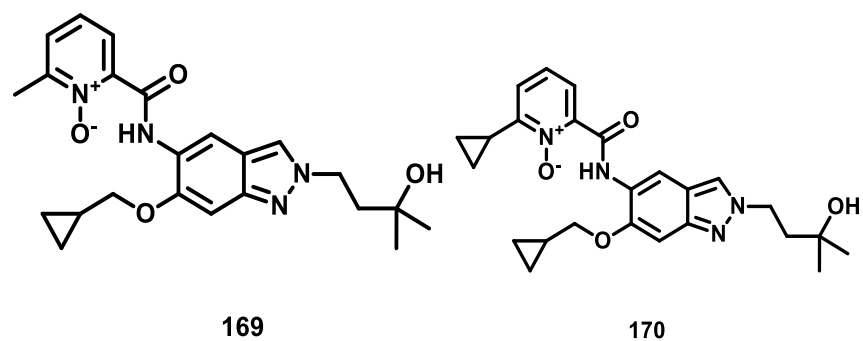
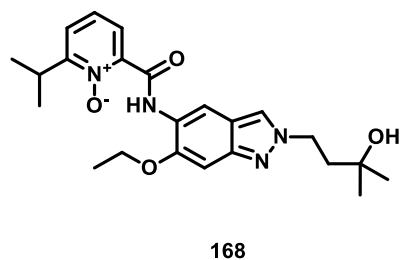
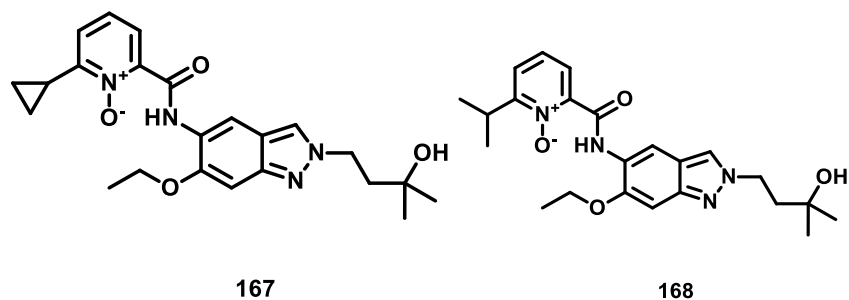
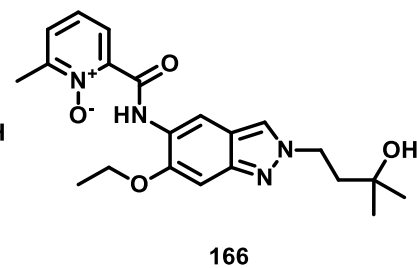
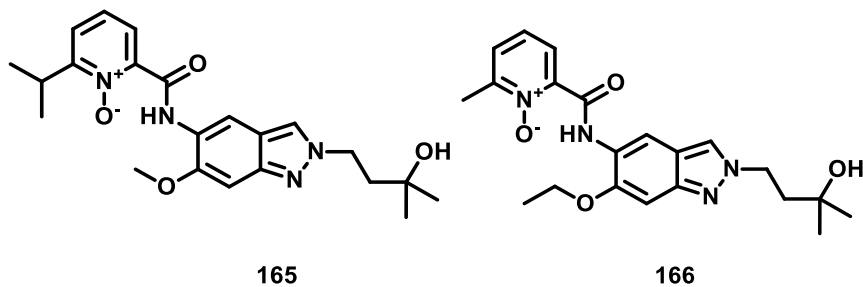
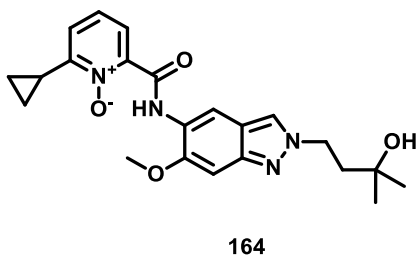
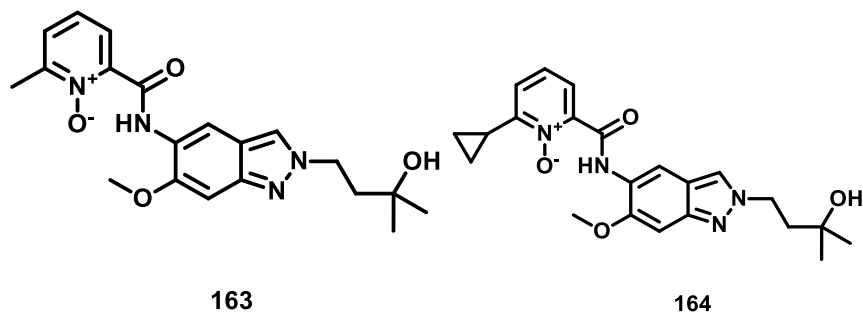
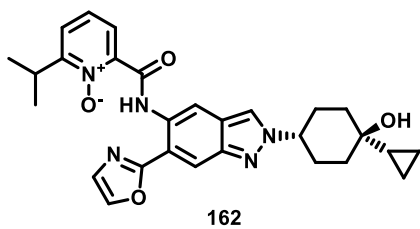
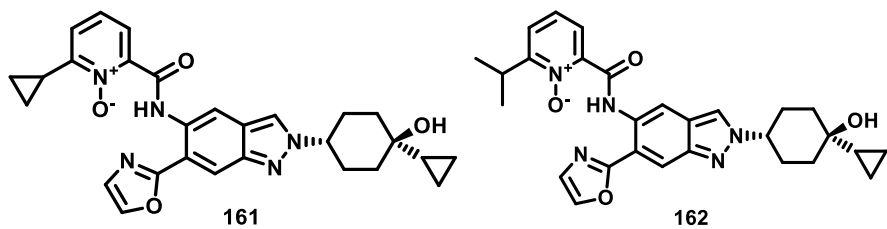


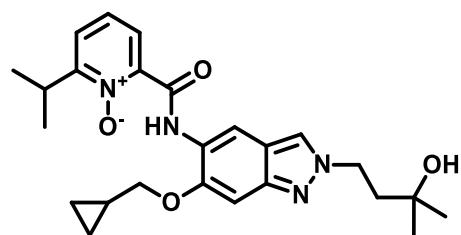
147



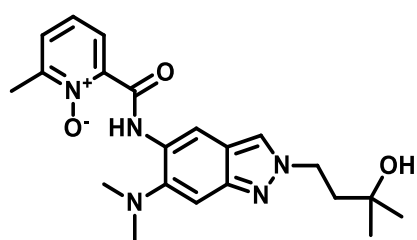
148



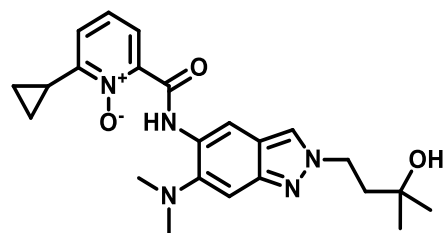




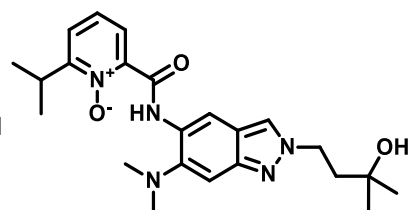
171



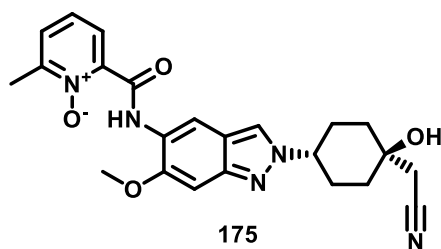
172



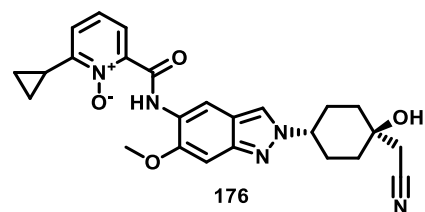
173



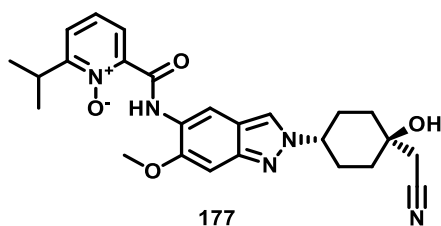
174



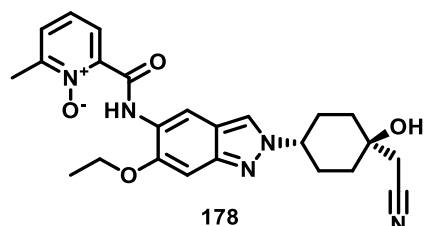
175



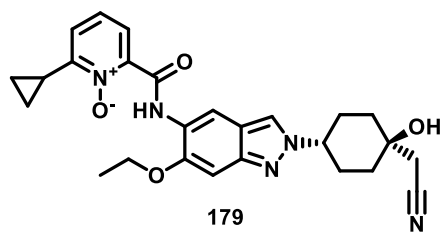
176



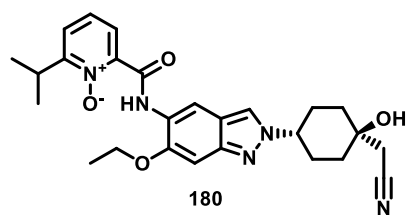
177



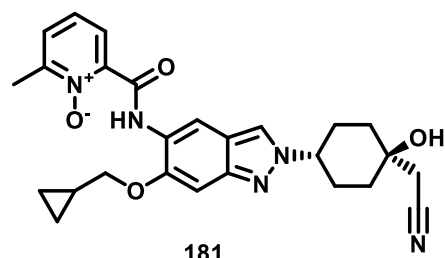
178



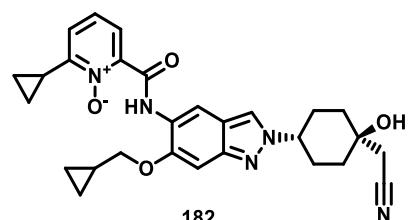
179



180

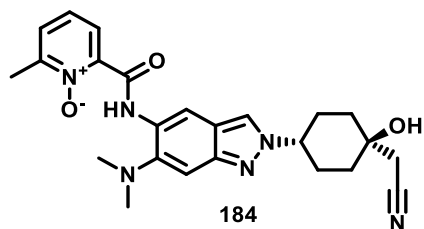
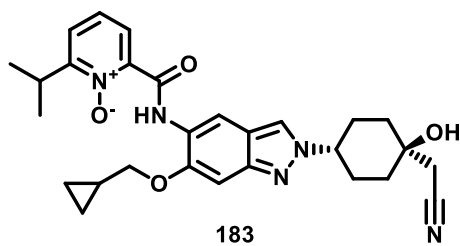


181

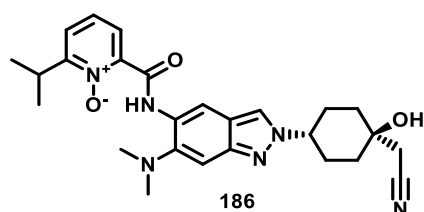
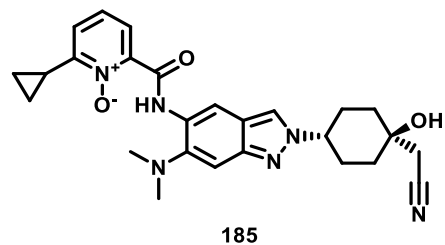


182

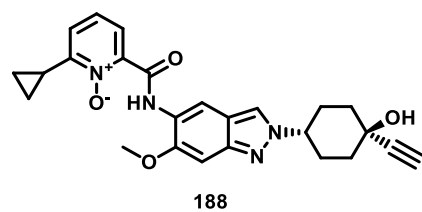
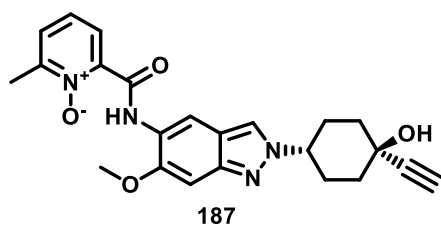
5



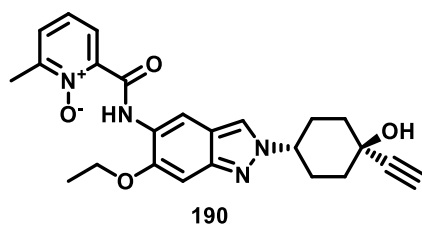
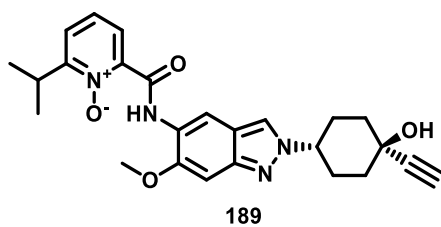
10



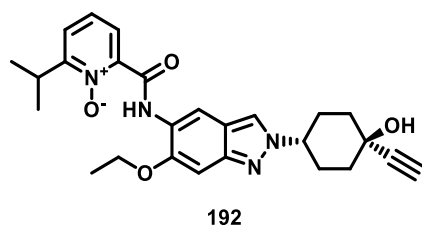
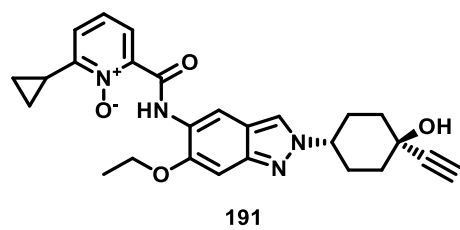
15



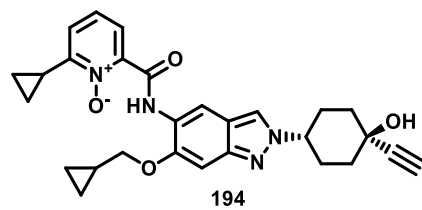
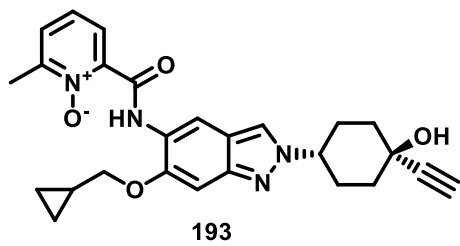
20



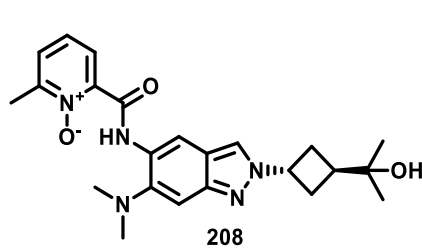
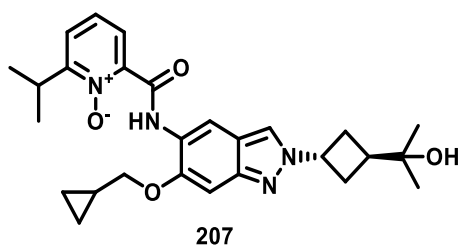
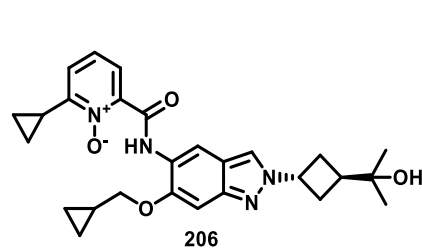
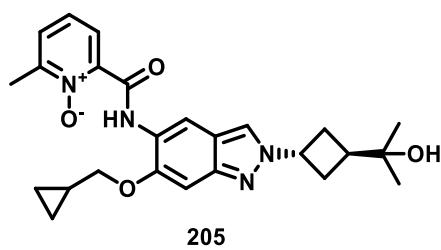
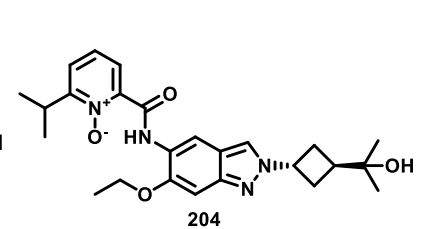
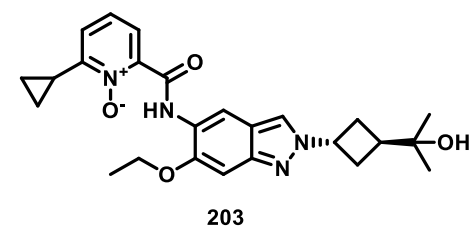
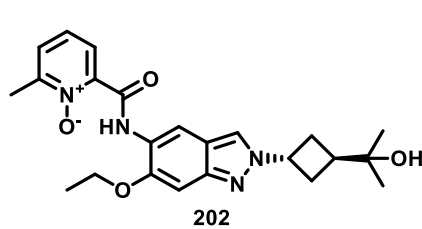
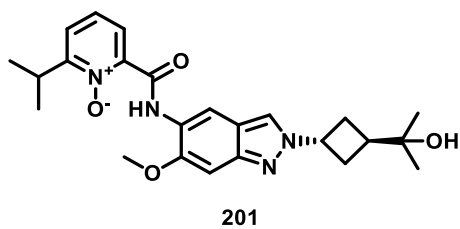
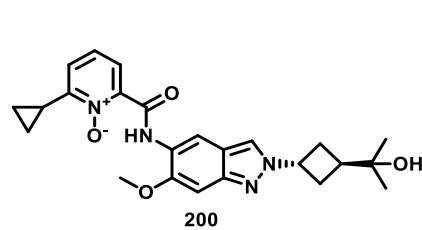
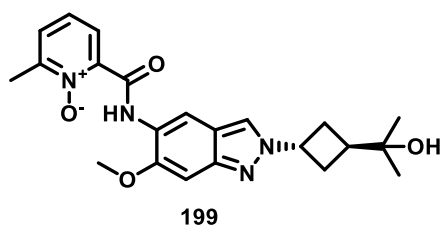
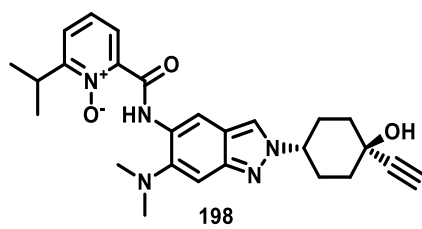
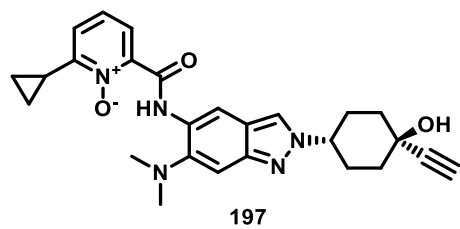
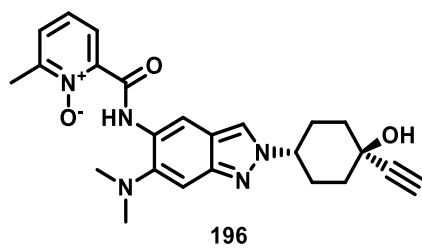
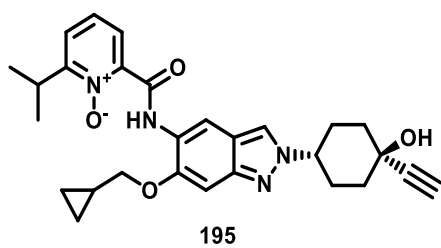
25

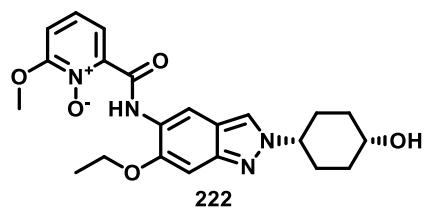
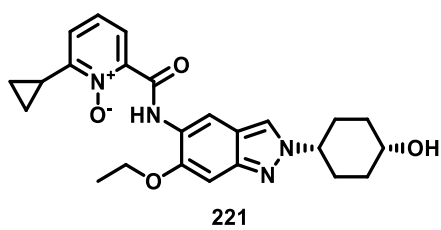
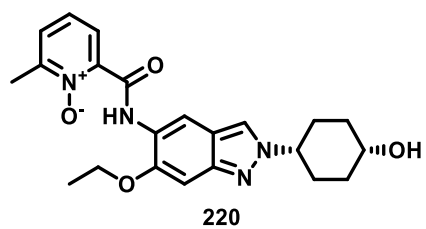
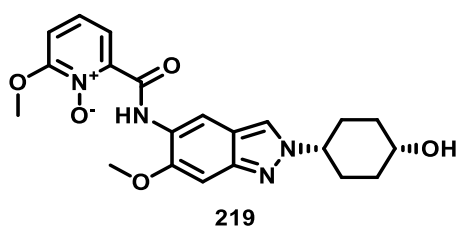
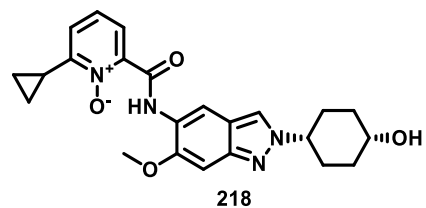
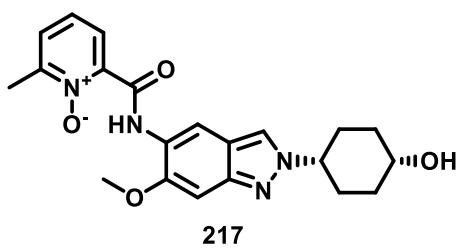
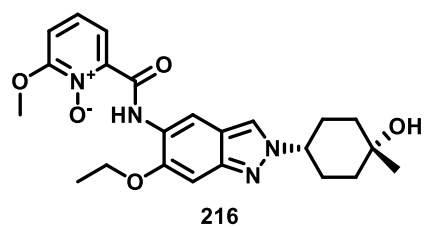
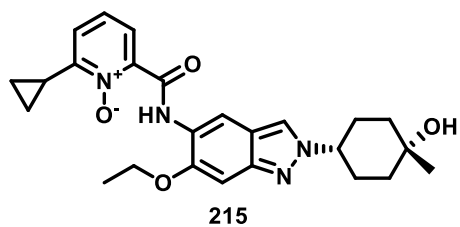
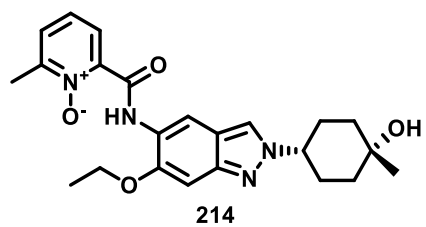
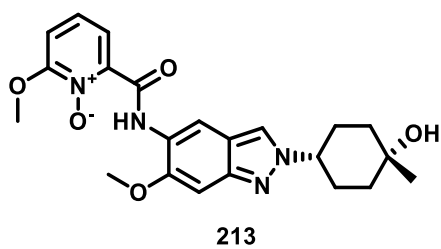
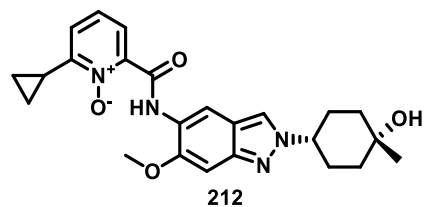
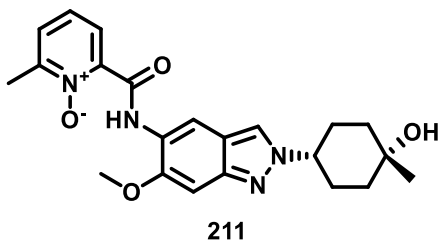
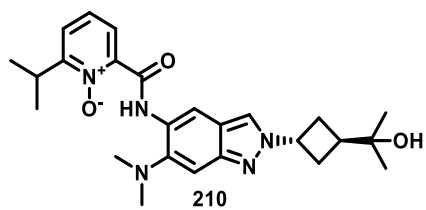
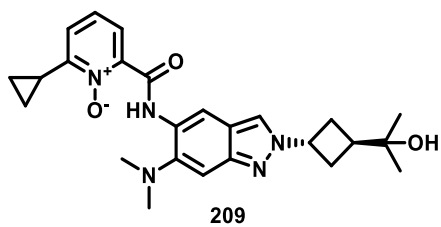


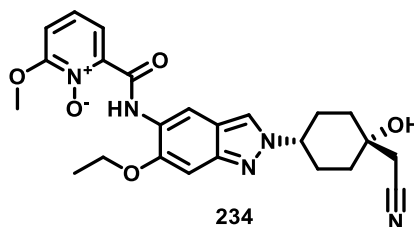
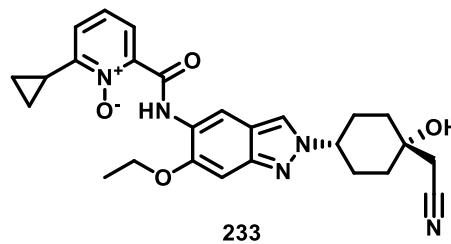
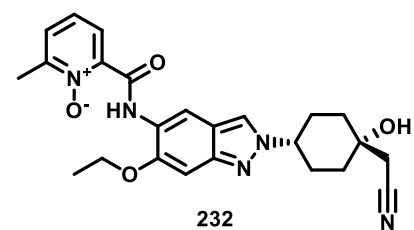
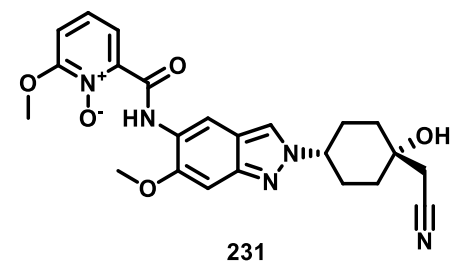
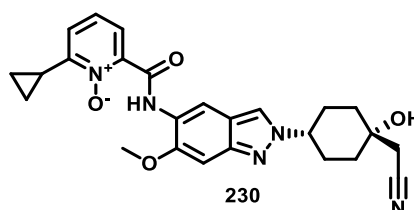
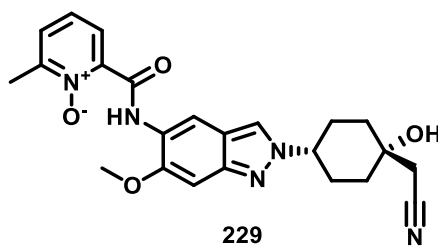
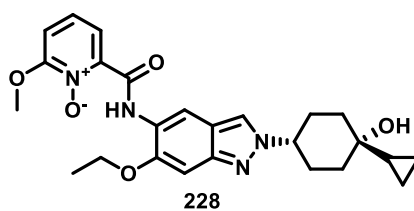
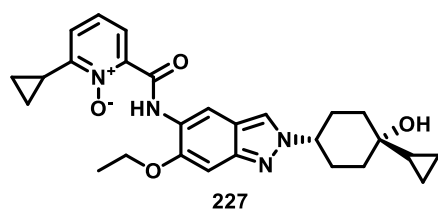
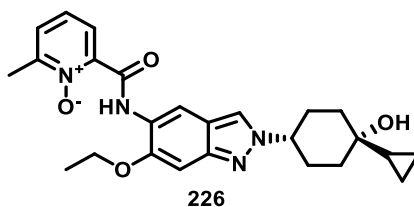
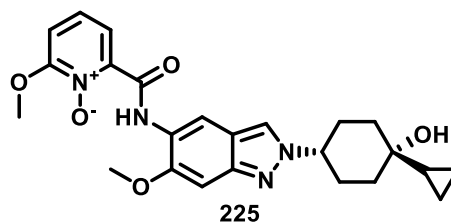
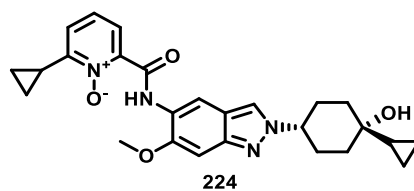
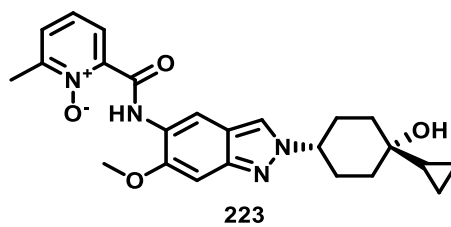
30

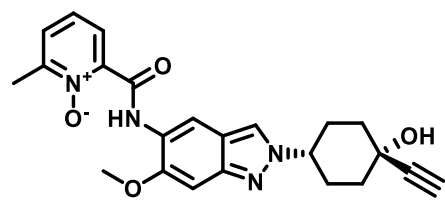


35

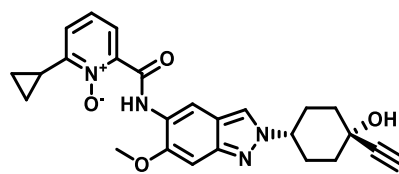




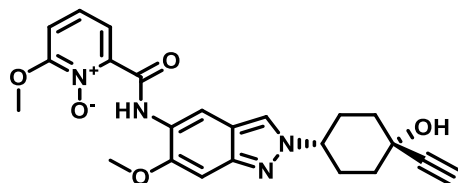




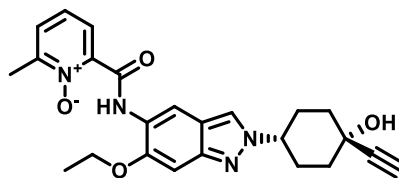
235



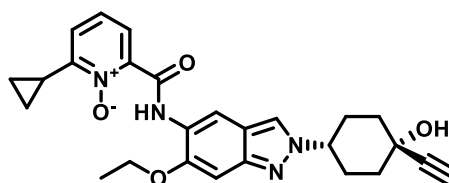
236



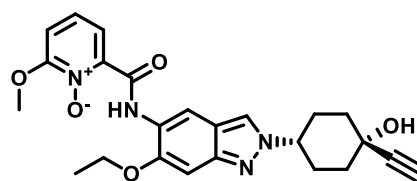
237



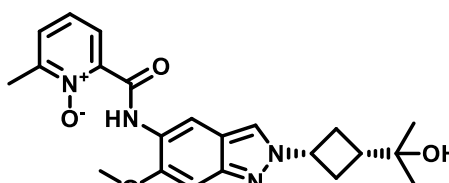
238



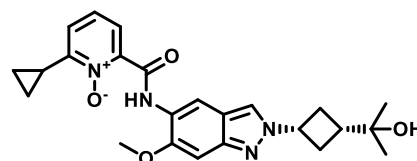
239



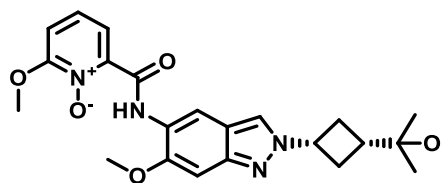
240



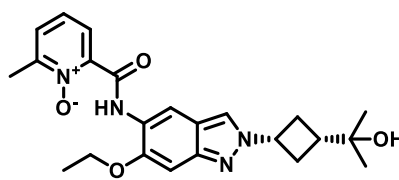
241



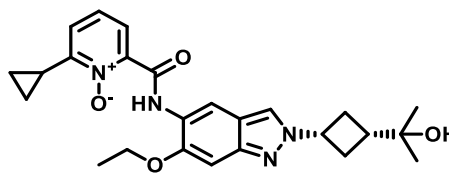
242



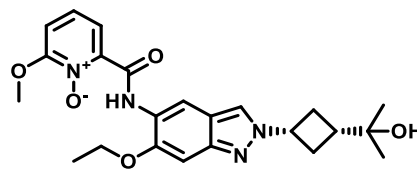
243



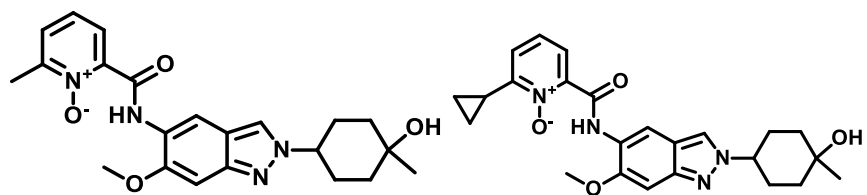
244



245

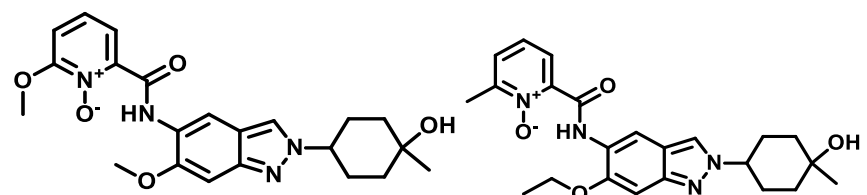


246



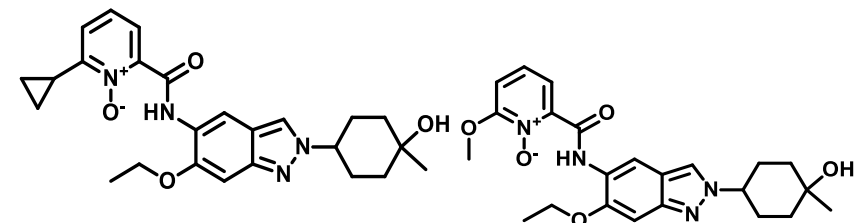
247

248



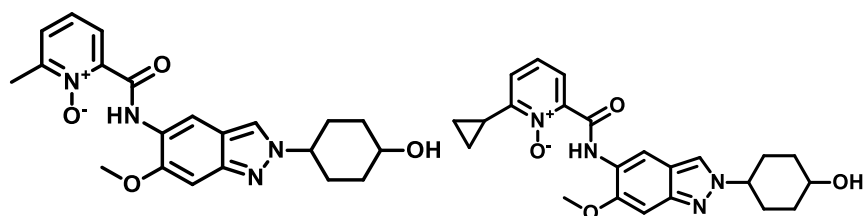
249

250



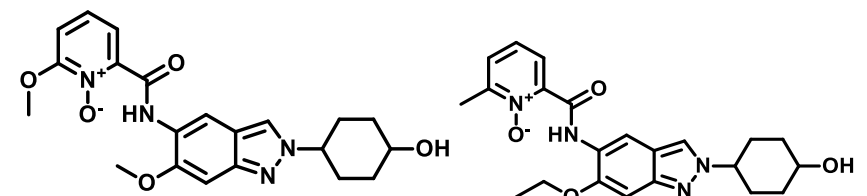
251

252



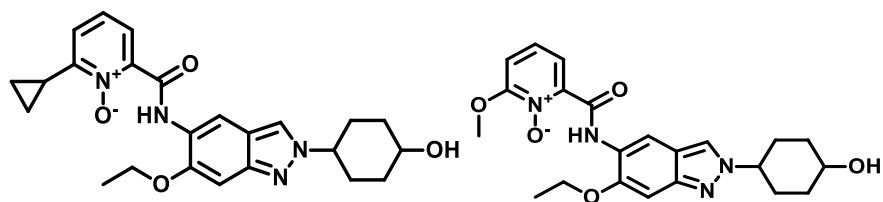
253

254



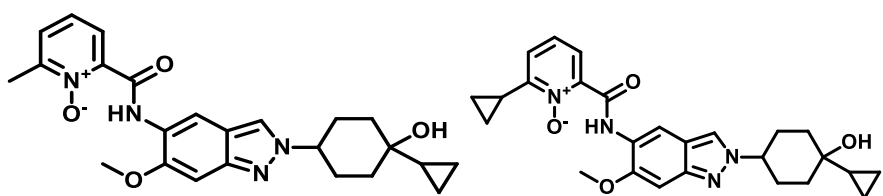
255

256



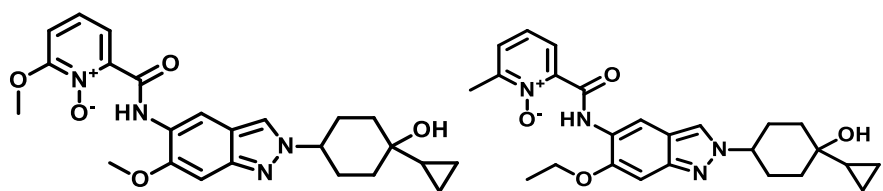
257

258



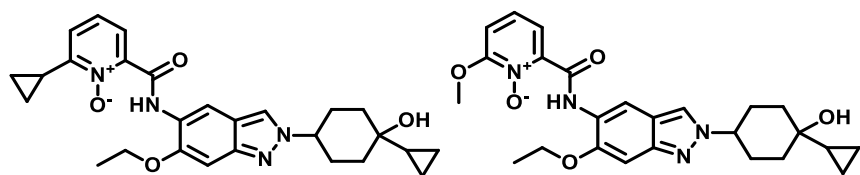
259

260



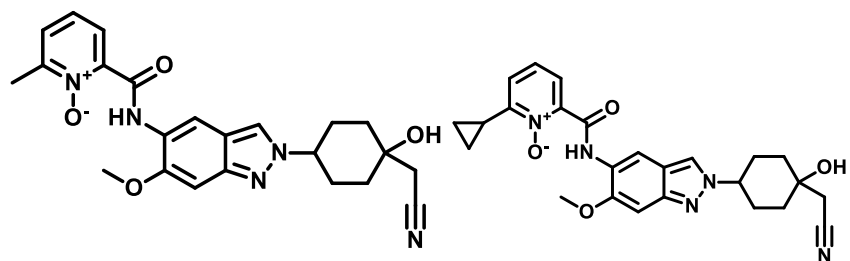
261

262



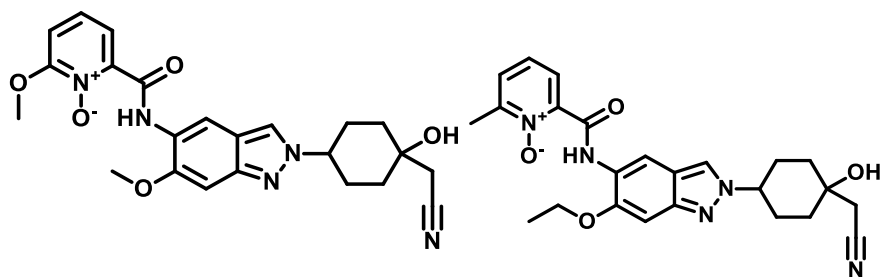
263

264



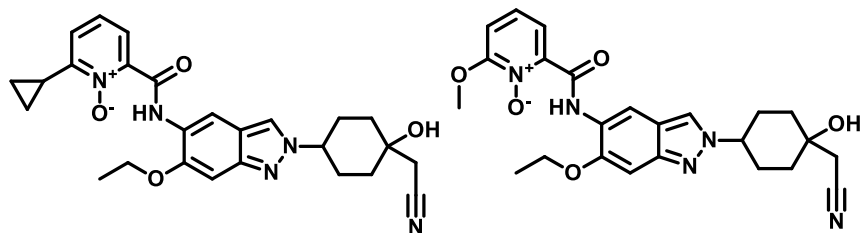
265

266



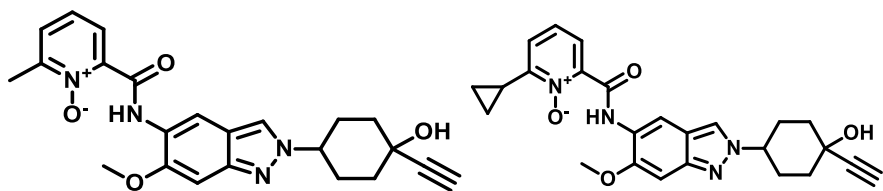
267

268



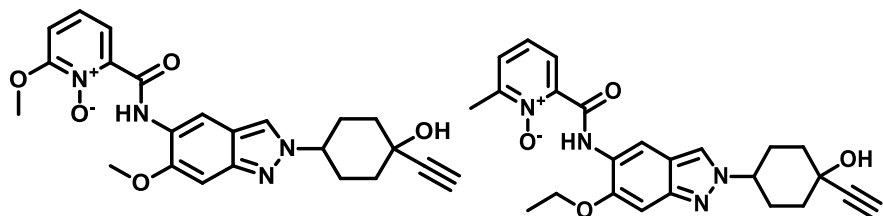
269

270



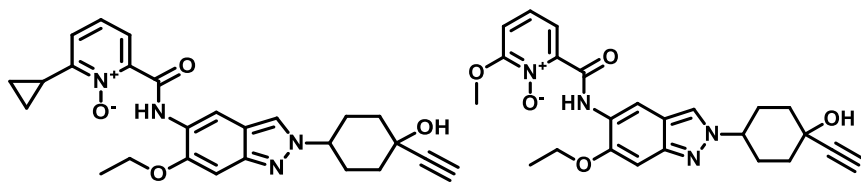
271

272



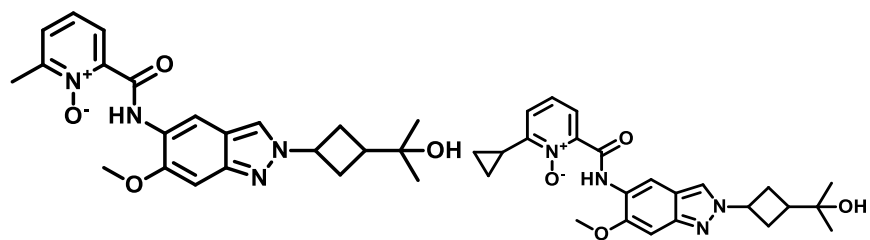
273

274



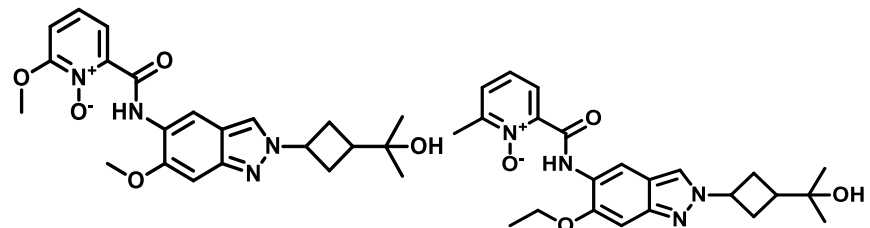
275

276



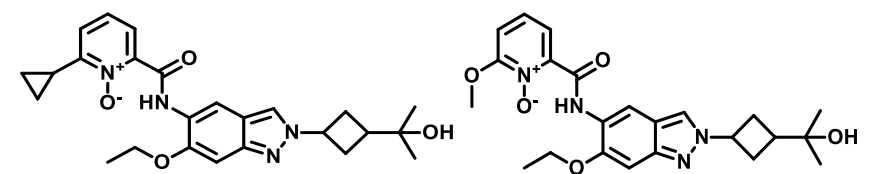
277

278



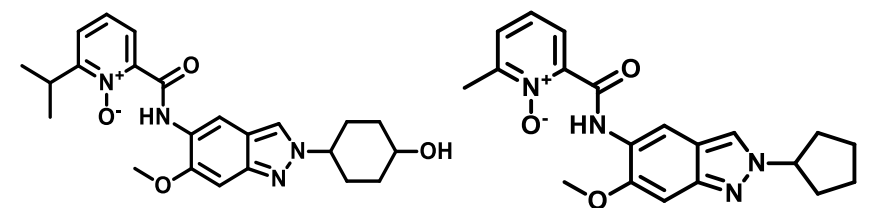
279

280



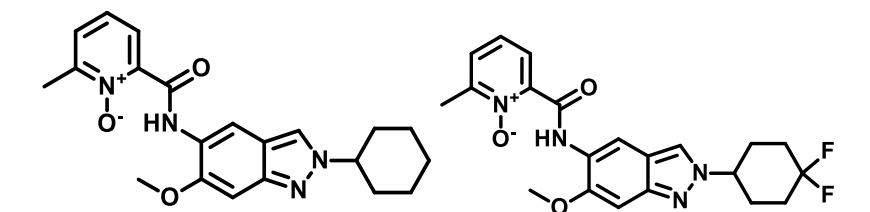
281

282



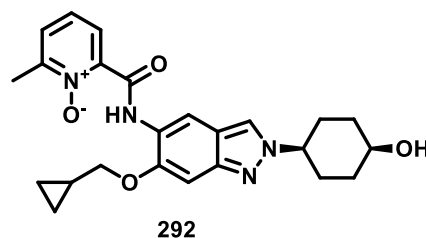
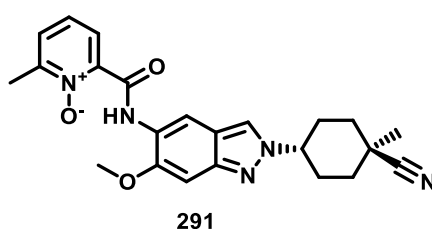
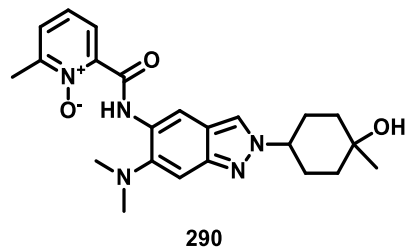
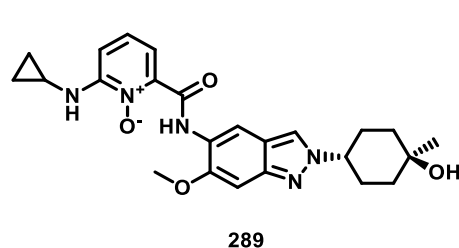
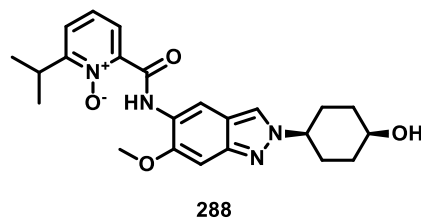
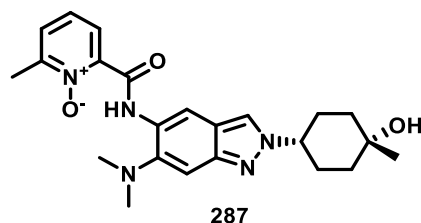
283

284



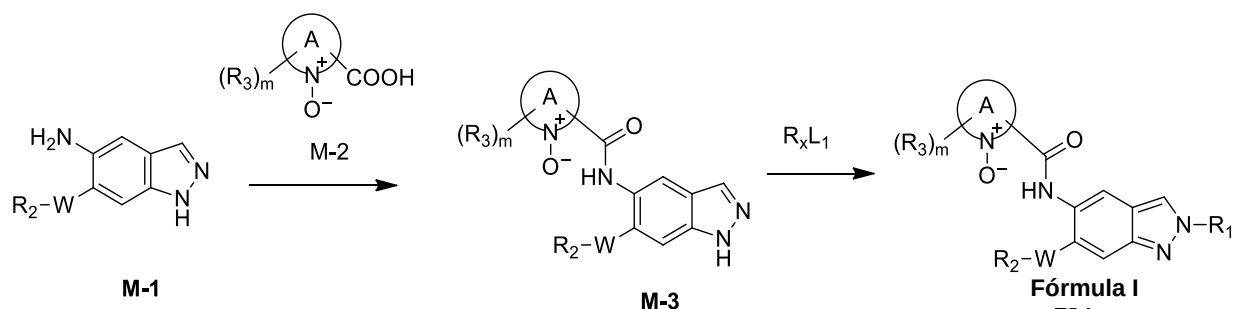
285

286



La presente invención proporciona un método de preparación para el compuesto de la fórmula I (que incluye las fórmulas Ia a Ie) o el estereoisómero, el racemato, el tautómero, el compuesto etiquetado isotópicamente, el profármaco o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pero el método de preparación no se limita al método descrito adelante.

En algunas modalidades, el método de preparación puede comprender:



(A1) la reacción de M-1 y M-2 para dar M-3, en donde la reacción se puede llevar a cabo en presencia de EDCl.HCl y piridina; y

(a2) la reacción de M-3 y R_xL_1 , en donde R_x se selecciona a partir de R_1 y un grupo de R_1 que tiene

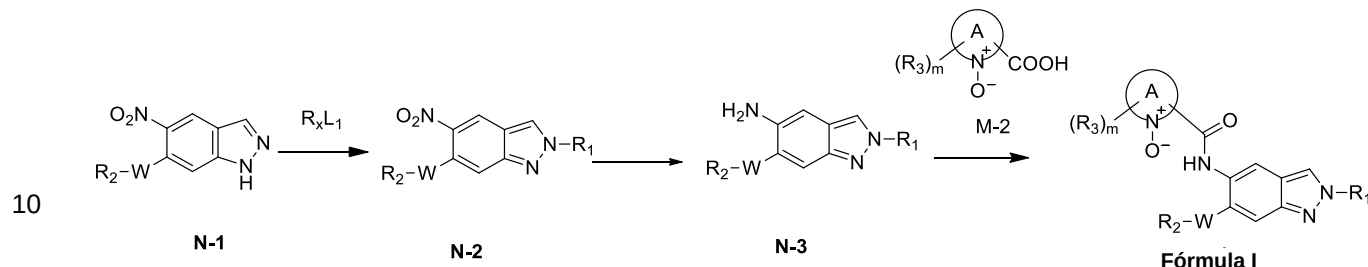
hidroxilo con el hidroxilo sustituido con ; cuando R_x es un grupo de R_1 que tiene hidroxilo con el

hidroxilo sustituido con , la reacción requiere que se lleve a cabo en la presencia de un ácido y

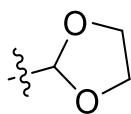
un agente reductor o dar la fórmula I, en donde el ácido puede ser HCl, y el reductor puede ser borohidruro de sodio;

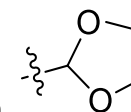
R_1 , R_2 , R_3 , m y W en los pasos anteriores son como se definen en la fórmula I, el L_1 es un grupo de salida y se puede seleccionar a partir de halógeno y -OTs.

5 En algunas modalidades, el método de preparación puede comprender:



(b1) la reacción de N-1 y R_xL_1 , en donde R_x se selecciona a partir de R_1 y un grupo de R_1 que tiene

15 hidroxilo con el hidroxilo sustituido con ; cuando R_x es un grupo de R_1 que tiene hidroxilo con el

20 hidroxilo sustituido con , la reacción requiere que se lleve a cabo en la presencia de un ácido y un reductor para dar N-2, en donde el ácido puede ser HCl, y el reductor puede ser borohidruro de sodio;

(b2) la reducción del N-2 obtenido en el paso anterior para dar N-3, en donde un reductor puede ser Pd/C; y

(b3) la reacción de N-3 y el M-2 para dar la fórmula I.

25 R_1 , R_2 , R_3 , m y W en los pasos anteriores son como se definen en la fórmula I, el L_1 es un grupo de salida y se puede seleccionar a partir de halógeno y -OTs.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula I o el estereoisómero, el racemato, el tautómero, el compuesto etiquetado isotópicamente, el profármaco o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo divulgado en el presente documento.

30 En algunas modalidades, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento comprende además una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula I o del estereoisómero, del racemato, del tautómero, del compuesto isotópicamente etiquetado, del profármaco o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo divulgada en el presente documento, y de un portador farmacéuticamente aceptable.

35 La presente invención proporciona además el uso del compuesto de la fórmula I o el estereoisómero, el racemato, el tautómero, el compuesto etiquetado isotópicamente, el profármaco o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en preparar el inhibidor de IRAK.

La presente invención proporciona además el uso del compuesto de la fórmula I o el estereoisómero, el racemato, el tautómero, el compuesto etiquetado isotópicamente, el profármaco o la sal

farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar enfermedades o desórdenes mediados con IRAK.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, las enfermedades o trastornos mediados con IRAK se seleccionan a partir de tumores, gota, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome metabólico, aterosclerosis, infarto de miocardio, sepsis, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, alergia, y similares.

La presente invención proporciona además el uso del compuesto de la fórmula I o el estereoisómero, el racemato, el tautómero, el compuesto etiquetado isotópicamente, el profármaco o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar enfermedades o desórdenes mediados asociados con la cinasa asociada con el receptor de interleucina-1.

La presente invención proporciona además un método para prevenir y/o tratar enfermedades o desórdenes mediados con IRAK, que comprende administrar a un individuo que necesite del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula I o el estereoisómero, el racemato, el tautómero, el compuesto etiquetado isotópicamente, el profármaco o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica.

En algunas modalidades, la IRAK es cinasa asociada a IRAK4.

La presente invención proporciona además un método para prevenir y/o tratar enfermedades asociadas con el receptor de interleucina-1, que comprende administrar a un individuo que necesite del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula I o el estereoisómero, el racemato, el tautómero, el compuesto etiquetado isotópicamente, el profármaco o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, las enfermedades o desórdenes asociados con la cinasa asociada con el receptor de interleucina-1 se seleccionan a partir de tumores, gota, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome metabólico, aterosclerosis, infarto de miocardio, sepsis, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, artritis reumatoide, septicemia, enfermedad autoinmune, alergia, y similares.

El método de la presente invención puede comprender la administración de los compuestos divulgados en el presente documento solos o en combinación con uno o más otros agentes quimioterapéuticos. Se pueden administrar varios fármacos simultáneamente o sucesivamente.

Definiciones y abreviaturas de los términos

A menos que se indique de algún otro modo, las definiciones de grupos y términos descritos en la memoria descriptiva y las reivindicaciones de la presente solicitud, incluidas las definiciones de los mismos como ejemplos, definiciones de ejemplo, definiciones preferidas, definiciones documentadas en tablas, definiciones de compuestos específicos en los ejemplos, y similares, se pueden combinar e incorporar arbitrariamente unos con otros. Las definiciones de los grupos y las estructuras de los compuestos en tales combinaciones e incorporaciones deben caer dentro del alcance de la presente memoria descriptiva.

Cuando un rango numérico definido como "entero" se recite en la memoria descriptiva y las

reivindicaciones de esta solicitud, se interpretará como recitar ambos extremos del rango y cada entero dentro del rango. Por ejemplo, "un entero de 0 a 6" se interpretará para incluir cada entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6. El término "más" se refiere a tres o más.

El opcionalmente sustituido con un sustituyente descrito en el presente documento abarca tanto sin sustituir como sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, "opcionalmente sustituido con uno, dos o más R" significa que puede no estar sustituido (sin substituir) con un R o sustituido con uno, dos o más R.

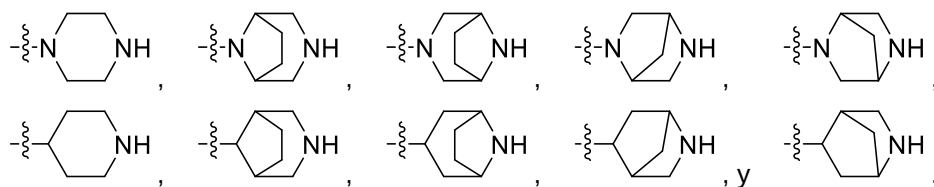
El término "halógeno" se refiere a F, CL, Br e I. En otras palabras, F, CL, Br e I se pueden describir como "halógenos" en la memoria descriptiva.

El término hidrocarbilo alifático incluye los grupos hidrocarbilo saturados o no saturados, y los grupos hidrocarbilo lineales o ramificados o cíclicos. El hidrocarbilo alifático se puede seleccionar a partir de alquilo, alquenilo, alquinilo, y similares, preferentemente tiene de 1 a 12 o de 1 a 10 átomos de carbono, y más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, y específicamente puede incluir pero no se limita a los siguientes grupos: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 1-etiletenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 1-hexinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

el hidrocarbilo alifático puede opcionalmente comprender uno, dos o más heteroátomos (que se pueden interpretar como una inserción opcional de heteroátomos en cualquier enlace C-C y enlace C-H del hidrocarbilo alifático). Los heteroátomos adecuados serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, azufre, nitrógeno, oxígeno, fósforo y silicona. El hidrocarbilo alifático que comprende heteroátomos se puede seleccionar a partir de los siguientes grupos: hidrocarbiloaloxilo alifático (de C₁ a C₆), hidrocarbilitio alifático (de C₁ a C₆), hidrocarbiloaloxilo alifático (de C₁ a C₆) hidrocarbilo alifático (de C₁ a C₆), hidrocarbilitio alifático (de C₁ a C₆) hidrocarbilo alifático (de C₁ a C₆), *N*-hidrocarbamilamino alifático (de C₁ a C₃) hidrocarbilo alifático (de C₁ a C₆), y *N,N*-di-hidrocarbamilamino alifático (de C₁ a C₃) hidrocarbamilamino alifático (de C₁ a C₆), por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, metoxipropilo, etoxipropilo, propoxipropilo, *N*-metilaminometilo, *N*-metilaminoetilo, *N*-etilaminoetilo, *N,N*-dimetilaminometilo, *N,N*-dimetilaminoetilo y *N,N*-dietilaminoetilo; las moléculas de "hidrocarbilo alifático" contenidas en los otros grupos se definen como se hace anteriormente.

El término "cicloalquilo de C₃ a C₁₂" se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico monovalente saturado o insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono y es preferentemente un "cicloalquilo de C₃ a C₁₀". El término "cicloalquilo de C₃ a C₁₀" se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico monovalente saturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. El cicloalquilo de C₃ a C₁₀ puede ser un hidrocarbilo monocíclico tal como ciclopropilo, ciclobutílo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo o ciclodecilo, o puede ser un hidrocarbilo bicíclico tal como un anillo de decahidronaftaleno.

El término "heterociclilo de 3 a 12 miembros" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico monovalente saturado o insaturado que comprende de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S. Los grupos que comprenden heteroátomos no son aromáticos, y el heterociclilo de 3 a 12 miembros preferentemente es un "heterociclilo de 3 a 10 miembros". El término "heterociclilo de 3 a 10 miembros" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico monovalente saturado que comprende 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S. El heterociclilo se puede conectar al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o del átomo de nitrógeno (si está presente). En particular, el heterociclilo puede incluir, pero no se limita a: anillos de 4 miembros tales como azetidino oxatano; anillos de 5 miembros tales como tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, dioxolilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo o pirrolinilo; anillos de 6 miembros tales como tetrahidropirranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo o tritiano; o anillos de 7 miembros tales como diazepanilo. Opcionalmente, el heterociclilo puede ser benzo-fusionado. El heterociclilo puede ser bicíclico, tal como pero no limitado a un anillo de 5,5 miembros, tal como un anillo hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-ilo, o un anillo bicíclico de 5,6 miembros, tal como un anillo hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilo. El anillo que contiene los átomos de nitrógeno puede estar parcialmente insaturado, es decir, puede comprender uno o más enlaces dobles, tales como, pero no limitado a, 2,5-dihidro-1*H*-pirrolilo, 4*H*-[1,3,4]tiadiazinilo, 4,5-dihidrooxazolilo o 4*H*-[1,4]tiazinilo, o se puede fusionar con benzo, tal como, pero no limitado a dihidroisoquinolinilo. De acuerdo con la presente invención, el heterociclilo de 3 a 12 miembros además se puede seleccionar a partir de los grupos siguientes:



El término "arilo de C₆ a C₂₀" se refiere preferentemente a un anillo de hidrocarburo monovalente monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático o parcialmente aromático que contenga de 6 a 20 átomos de carbono, y preferentemente es "arilo de C₆ a C₁₄". El término "arilo de C₆ a C₁₄" se refiere preferentemente a un anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico monovalente aromático o parcialmente aromático que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de carbono ("arilo de C₆ a C₁₄"), en particular un anillo que tiene 6 átomos de carbono ("arilo de C₆"), tal como el fenilo; o un bifenilo, un anillo que tiene 9 átomos de carbono ("arilo de C₉") tal como el indanilo o el indenilo, un anillo que tiene 10 átomos de carbono ("arilo de C₁₀") tal como el tetrahidronaftilo, dihidronaftilo o naftilo, un anillo que tiene 13 átomos de carbono ("arilo de C₁₃") tal como el fluorenilo, o un anillo que tiene 14 átomos de carbono ("arilo de C₁₄") tal como el antracenilo.

El término "heteroarilo de 5 a 14 miembros" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico monovalente aromático que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de anillo, en particular 5, 6, 9 ó 10 átomos de carbono, comprende de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados

independientemente de N, O y S, y pueden ser benzo-fucionados en cada caso. En particular, el heteroarilo se selecciona a partir de tienilo, furilo, pirolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4*H*-pirazolilo y similares y los derivados de benzo de los mismos, tales como benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, e isoindolilo; o piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares y derivados de benzo de los mismo, tales como quinolilo, quinazolinilo e isoquinolilo; o azocinilo, indolizínilo, purínilo y similares y derivados de benzo de los mismos; o cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, y similares.

A menos que se especifique de algún otro modo, el heterociclilo o el heteroarilo incluye todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo, los isómeros posicionales de los mismos. En consecuencia, para algunos ejemplos ilustrativos no limitantes, el piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridinileno-2-ilo, piridin-3-ilo, piridinileno-3-ilo, piridin-4-ilo, y piridinileno-4-ilo; tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-il y tien-3-ileno.

El "heterociclilo de 3 a 12 miembros" y el "heteroarilo de 5 a 14 miembros" revelados en este documento pueden comprender además heterociclilo de 5 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros que contienen N, es decir, heterociclilo de 5 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, de los grupos correspondientes definidos por el "heterociclilo de 3 a 12 miembros" y "heteroarilo de 5 a 14 miembros".

De acuerdo con la estructura, los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser quirales y por lo tanto pueden existir en varias formas enantioméricas. Por lo tanto, estos compuestos pueden existir en forma racémica u ópticamente activa. Los compuestos divulgados en el presente documento o los intermediarios de los mismos se pueden separar en enantiómeros por medio de métodos químicos o físicos bien conocidos por aquellos capacitados en la técnica, o utilizados en esta forma para la síntesis. En el caso de las aminas racémicas, los diastereoisómeros se preparan a partir de las mezclas por medio de la reacción con agentes resolutivos ópticamente activos. Los ejemplos de agentes de resolución adecuados son los ácidos ópticamente tales activos como el ácido *R*- o *S*-tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos adecuados protegidos con *N* (por ejemplo, *N*-benzoilprolina o *N*-benzosulfonilprolina) o varios ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. La resolución enantiomérica por medio de cromatografía se puede llevar a cabo ventajosamente con la ayuda de agentes de resolución ópticamente activos, tales como dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato quiralmente derivados inmovilizados en gel de sílice. Los eluyentes adecuados para este fin son mezclas de solventes que contienen agua o alcohol, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo.

Una sal farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo, las sales de adición de ácido de los compuestos divulgados en el presente documento que tienen un átomo de nitrógeno en la cadena o anillo con suficiente basicidad, por ejemplo, sales de adición de ácido formadas con los siguientes ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico,

ácido piro sulfúrico, ácido fosfórico o ácido nítrico; hidrosulfatos; o las sales de adición de ácido con los siguientes ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido acetoacético, ácido pirúvico, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido undecanoico, ácido laurico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-(2-hidroxibenzoil)benzoico, ácido campórico, ácido cinámico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido diglucónico, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido peroxosulfúrico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido pícrico, ácido piválico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido itacónico, ácido sulfámico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido adípico, ácido algínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido D-glucónico, ácido mandélico, ácido ascórbico, ácido glucoheptoico, ácido glicero fosfórico, ácido aspártico, ácido sulfosalicílico, ácido hemisulfúrico o ácido tiociánico.

Además, otra sal apropiada farmacéuticamente aceptable de los compuestos divulgados en el presente documento que tienen suficiente acidez es una sal de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio o sal de potasio), una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio o sal de magnesio), una sal de amonio, o una sal formada con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal formada con: un ion de sodio, un ion de potasio, *N*-metilglucamina, dimetilglucamina, etilglucamina, lisina, diciclohexilamina, 1,6-hexanodiamina, etanolamina, glucosamina, meglumina, sarcosina, serinol, trihidroximetilaminometano, aminopropanodiol, o 1-amino-2,3,4-butanotriol. Como un ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales formadas por el grupo -COOH con lo siguiente: un ion de sodio, un ion de potasio, un ion de calcio, un ion de magnesio, *N*-metilglucamina, dimetilglucamina, etilglucamina, lisina, diciclohexilamina, 1,6-hexanodiamina, etanolamina, glucosamina, meglumina, sarcosina, serinol, trisidroximetilaminometano, aminopropanodiol, o 1-amino-2,3,4-butanotriol.

Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados con los siguientes agentes: haluros de alquilo más bajos, tales como cloruros de metilo, etilo, propilo y butilo, bromuros y yoduros; sulfatos de dialquilo, tales como sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, sulfato de dibutilo y sulfato de dipentilo; haluros de cadena larga como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estarilo; y haluros de aralquilo como bencilo y bromuros de fenetilo. Como un ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen clorhidrato, sulfato, nitrato, bisulfato, bromhidrato, acetato, oxalato, citrato, mesilato, formato, meglumina, y similares.

Puesto que los compuestos divulgados en el presente documento pueden tener una pluralidad de sitios de formación de sal, la sal farmacéuticamente aceptable incluye no sólo una sal formada en 1 sitio de formación de sal de los compuestos divulgados en el presente documento, sino también sales formadas en 2, 3 o todos los sitios de formación de sal de los mismos. Para este propósito, la relación molar del compuesto de la fórmula I para un ion radical (anión) de un ácido o catión de una base requerida para la formación de la sal puede variar dentro de un amplio rango, y puede ser, por ejemplo, de 4:1 a 1:4, tales como 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, y 1:3.

De acuerdo con la presente invención, los aniones farmacéuticamente aceptables incluyen aniones seleccionados a partir de aquellos generados por medio de la ionización de ácidos inorgánicos u orgánicos. El "ácido inorgánico" incluye, pero no se limita a, ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido piro-sulfúrico, ácido fosfórico o ácido nítrico. El ácido orgánico incluye, pero no se limita a, ácido fórmico, ácido acético, ácido acetoacético, ácido pirúvico, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido undecanoico, ácido laurico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido campórico, ácido cinámico, ácido ciclopentanpropiónico, ácido digluconico, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido peroxosulfúrico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido pícrico, ácido pivalico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido itacónico, ácido sulfámico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido adípico, ácido algínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido *D*-glucónico, ácido mandélico, ácido ascórbico, ácido glucoheptoico, ácido glicerofosfórico, ácido aspártico, ácido sulfosalicílico, ácido hemisulfurico o ácido tiociánico.

De acuerdo con la posición y naturaleza de los distintos sustituyentes, los compuestos divulgados en el presente documento pueden comprender también uno o más centros asimétricos. Los átomos de carbono asimétricos pueden existir en la configuración (*R*) o (*S*). Cuando sólo hay un centro asimétrico, se genera una mezcla racémica, y cuando hay múltiples centros asimétricos, se genera una mezcla diastereoisomérica. En algunos casos, también puede existir asimetría debido a la rotación obstaculizada sobre un enlace particular, por ejemplo, los dos anillos aromáticos sustituidos de un compuesto particular conectados por medio del enlace central pueden ser asimétricos. Además, los sustituyentes pueden existir en formas *cis*- o *trans*-isoméricas.

Los compuestos que se divulgan en el presente documento también incluyen todos los estereoisómeros posibles de los mismos, ya sea en forma de un solo estereoisómero o en forma de cualquier mezcla de los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros *R*- o *S*, o isómeros *E*- o *Z*-) en cualquier proporción. Los estereoisómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros individuales o diastereoisómeros individuales) de los compuestos divulgados en el presente documento se pueden separar por medio de cualquier método adecuado en la técnica previa (por ejemplo, cromatografía, en particular, por ejemplo, cromatografía quiral).

El término "tautómero" se refiere a los isómeros funcionales resultantes del movimiento rápido de un átomo en una molécula entre dos posiciones. Los compuestos divulgados en el presente documento pueden exhibir el tautomerismo. Los compuestos tautoméricos pueden existir en dos o más formas interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos son el resultado de la migración de un átomo de hidrógeno enlazado covalentemente entre dos átomos. Los tautómeros generalmente existen en una forma de equilibrio. Tratar de separar un solo tautómero generalmente conduce a una mezcla, cuyas propiedades fisicoquímicas son consistentes con la mezcla del compuesto. La posición del equilibrio depende de las

propiedades químicas de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos alifáticos y cetonas tales como el acetaldehído, predomina la forma de ceto; mientras que en el fenol predomina la forma de enol. La presente invención comprende todas las formas tautoméricas del compuesto.

En la presente invención, los compuestos implicados también incluyen los compuestos isotópicamente etiquetados, que son idénticos al compuesto de la fórmula I, pero tienen uno o más átomos sustituidos por átomos con la masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa de aquellos que usualmente se encuentran en la naturaleza. Entre los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos divulgados en el presente documento se incluyen los isótopos de H, C, N, O, S, F y Cl, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl . El compuesto o el profármaco del mismo, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo que comprenden los isótopos anteriores y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos con etiquetas isotópicas que se divulgan en este documento, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan los isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en los tejidos. Los isótopos de tritio (es decir, ^3H) y carbono 14 (es decir, ^{14}C) son especialmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tal como el deuterio (es decir, ^2H) puede dar lugar a ciertas ventajas terapéuticas (por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o una reducción de la dosis) como resultado de una mayor estabilidad metabólica y, por lo tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias. Los compuestos divulgados en el presente documento, tal como se reclama, se pueden limitar particularmente a la sustitución por deuterio o tritio. Además, la falta de memoria descriptiva separada de un hidrógeno en un sustituyente como el término deuterio o tritio no significa que se excluya el deuterio o el tritio, por el contrario, también se puede incluir el deuterio o el tritio.

El término "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de los compuestos divulgados en el presente documento suficiente para efectuar el uso previsto, incluido, pero no limitado, al tratamiento de una enfermedad tal como se define a continuación. La cantidad terapéuticamente efectiva puede variar dependiendo de los siguientes factores: el uso previsto (*in vitro* o *in vivo*), o el sujeto y las enfermedades o condiciones que se tratan, tal como el peso y la edad del sujeto, la gravedad de las enfermedades o condiciones y el modo de administración, que se puede determinar fácilmente por una persona de habilidades ordinarias en la técnica. La dosis específica variará dependiendo de los siguientes factores: el compuesto particular seleccionado, el régimen de dosificación a seguir, si administrar en combinación con otros compuestos, el programa de administración, el tejido a administrar y el sistema de administración física llevado.

El término excipiente se refiere a un ingrediente inerte farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de tipos de excipientes incluyen, sin limitación, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, estabilizadores, rellenos, diluyentes y similares. Los excipientes son capaces de mejorar las características de manipulación de la formulación farmacéutica, es decir, hacer que la formulación sea más susceptible a la compresión directa que aumenta la fluidez y/o la adherencia. Los ejemplos de portadores farmacéuticos típicos aceptables adecuados para usarse en las formulaciones anteriores

incluyen: sacáridos, como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones, como almidón de maíz, almidón de tapioca y fécula de patata; celulosa y sus derivados, como carboximetilcelulosa sódica, celulosa etílica y celulosa metílica; fosfatos de calcio, como fosfato dicálcico y fosfato tricálcico; sulfato de sodio; sulfato cálcico; polivinilo pirrolidona; alcohol polivinílico; ácido esteárico; estearato de metal alcalinotérreo, como estearato de magnesio y estearato de calcio; aceites vegetales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de maíz; tensioactivos no iónicos, catiónicos y aniónicos; un polímero de glicol; alcoholes grasos; y sólidos de hidrólisis de grano y otros excipientes compatibles no tóxicos comúnmente disponibles en formulaciones farmacéuticas, tales como rellenos, aglutinantes, desintegrantes, reguladores, conservantes, antioxidantes, lubricantes y colorantes.

El término "solvato" se refiere a las formas de los compuestos que se divulgan en el presente documento en las que se forma un complejo por medio de la coordinación del compuesto en estado sólido o líquido con las moléculas del solvente. El hidrato es una forma particular del solvato en la cual la coordinación ocurre con el agua. En la presente invención, el solvato preferido es un hidrato. Además, los solvatos (hidratos) farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I divulgada en el presente documento se refieren a los co-cristales y clatratos formados del compuesto de la fórmula I y a una o más moléculas de agua u otros solventes en cantidades estequiométricas. Los solventes disponibles para los solvatos incluyen, entre otros, agua, metanol, etanol, etilenglicol y ácido acético.

El término "profármaco", también conocido como "precursor del fármaco", se refiere a un compuesto que se convierte *in vivo* en el compuesto de la fórmula general anterior o de un compuesto particular. Esta conversión se ve afectada por la hidrólisis del profármaco en la sangre o por la conversión enzimática del profármaco en la estructura principal de la sangre o el tejido. El profármaco divulgado en el presente documento puede ser éster, y en la presente invención, los ésteres que se pueden utilizar como profármacos incluyen ésteres de fenilo, ésteres alifáticos (de C₁ a C₂₄), ésteres de aciloximetilo, carbonatos, carbamatos y ésteres de aminoácidos. Por ejemplo, los compuestos divulgados en el presente documento que contienen hidroxilo/carboxilo se pueden acilar para dar un profármaco. Otros profármacos incluyen ésteres de fosfato, y esos ésteres de fosfato se obtienen por medio de la fosforilación por medio del hidroxilo en la estructura principal.

Nombres de los reactivos correspondientes a las abreviaturas en inglés de los reactivos

Abreviaturas de los reactivos en inglés	Nombres de los reactivos
m-CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperoxibenzoico
DCM	Diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
EDCI.HCl	Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Py	Piridina
DMAP	4-dimetilaminopiridina

EA	Acetato de etilo
TsCl o TosCl	<i>p</i> -cloruro de toluenosulfonilo
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidina-2-ona
PE	Éter de petróleo
DAST	Trifluoruro de dietilaminosulfuro

5 Efectos benéficos

1) La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula general I con una nueva estructura, y los experimentos demuestran que el compuesto divulgado en el presente documento tiene un efecto de inhibición significativo en actividad IRAK4, y tiene un buen efecto de inhibición selectivo en la actividad IRAK4 relacionado con otras cinasas;

2) el compuesto divulgado en el presente documento tiene buena seguridad de la medicación, amplia aplicabilidad y toxicidad baja, y los experimentos prueban que el compuesto de la presente invención tiene una tasa de inhibición muy baja en el HERG humano, no tiene ninguna inhibición dependiente del tiempo obvia en el CYP3A4 humano, tiene una tasa moderada de enlace de proteína al plasma de humano, ratas y ratones, y tiene poca diferencia de enlace entre especies; al mismo tiempo, los compuestos que se divulgan en el presente documento no tienen un efecto de inhibición obvio en los 5 subtipos de CYP humanos;

3) el compuesto divulgado en el presente documento tiene un efecto de inhibición significativo en la liberación de TNF- α en ratones hembra Balb/c inducidos por LPS;

4) el compuesto que se divulga en el presente documento tiene buenas características farmacocinéticas, muestra una excelente exposición y tiempo de retención en animales, y tiene una vida media adecuada y una buena absorción de fármacos.

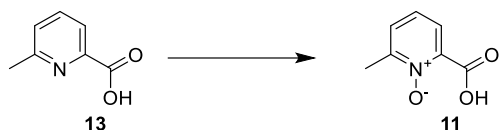
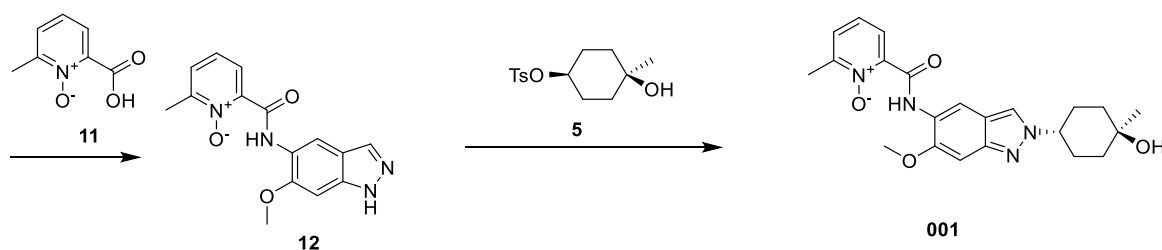
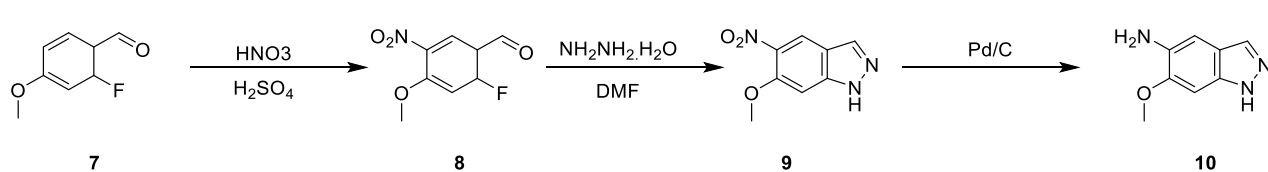
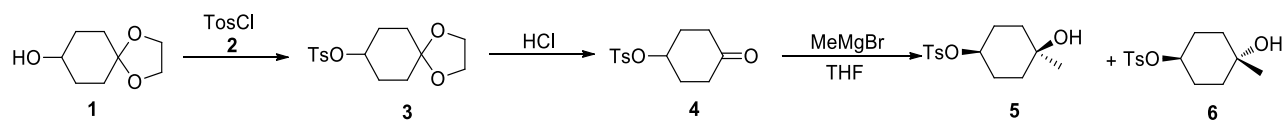
Descripción detallada de la invención

El esquema técnico de la presente invención será ilustrado más adelante en detalle con referencia a los ejemplos específicos siguientes. Se debe entender que los siguientes ejemplos son meramente una ilustración y explicación de ejemplo de la presente invención, y no se debe interpretar como una limitación del alcance de protección de la presente invención. Todas las técnicas implementadas sobre la base de los contenidos mencionados de la presente invención están comprendidas dentro del alcance de protección de la presente invención.

A menos que se especifique de algún otro modo, los materiales de partida y los reactivos utilizados en los ejemplos siguientes son todos productos comercialmente disponibles o se pueden preparar por medio de métodos conocidos.

Ejemplo 1: Síntesis del compuesto 001

Fórmula de reacción:



1. Síntesis del compuesto 3

El DMAP (42.5 g), el compuesto **2** (63.4 g) y la trietilamina (63.9 g) se añadieron secuencialmente a una solución del compuesto **1** (50 g) en diclorometano (500 mL) a 15 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. La solución de reacción se añadió con diclorometano (200 mL) y se lavó con agua (300 mL x 2) y ácido clorhídrico 1 M (300 mL x 3). La fase orgánica se deshidrató sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto **3** (98 g, rendimiento: 99 %).

2. Síntesis del compuesto 4

Se añadió ácido clorhídrico 1 M (300 mL) en una solución del compuesto **3** (50 g) en tetrahidrofurano (300 mL) a 15 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 20 h. A 0 °C, la solución de reacción se ajustó a un pH de 9 con solución de hidróxido de sodio 1 M. Se añadió acetato de etilo (200 mL x 3) para la extracción. Los extractos se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (300 mL), se deshidrataron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se formó en una pasta acuosa con éter de petróleo (150 mL) para dar compuesto **4** (39 g, rendimiento: 91 %).

3. Síntesis de los compuestos 5 y 6

Se añadió una solución del compuesto **4** (34.5 g) en tetrahidrofurano (200 mL) a una solución de bromuro de metilmagnesio (85.8 mL) en tetrahidrofurano (500 mL) a -40 °C. El sistema de reacción se agitó a -40 °C durante 4 h. Después de que la reacción se apagó con solución saturada de cloruro de amonio (100 mL), se le añadió acetato de etilo (500 mL x 3) para la extracción, y los extractos se lavaron

con solución salina saturada (300 mL), se deshidrataron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1 para dar el compuesto **5** (4.3 g, rendimiento: 10 %), el compuesto **6** (7.0 g, rendimiento: 17 %) y la mezcla (12 g).

5 Compuesto 5

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.52-4.41 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 4H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.19 (s, 3H).

Compuesto 6

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.74-4.64 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 4H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.23 (s, 3H).

4. Síntesis del compuesto 8

Se añadió una solución de ácido nítrico (1.6 mL, 70 %) en ácido sulfúrico concentrado (1.6 mL, 98 %) a una solución del compuesto **7** (2.0 g) en ácido sulfúrico concentrado (12 mL, 98 %) a -15 °C. El sistema de reacción se agitó a -15 °C durante 2 h después de completar la adición. La solución de reacción se vertió lentamente en agua helada, se agitó durante 5 minutos y se filtró al vacío. El sedimento filtrado se lavó con agua, y el sólido se recolectó y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto **8** (2.5 g, rendimiento: 97 %).

5. Síntesis del compuesto 9

Se añadió hidrato de hidrazina (2.4 mL, 98 %) en una solución del compuesto **8** (2.0 g) en DMF (20 mL). Después de completar la adición, el sistema de reacción se calentó hasta 120 °C, se agitó durante 16 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente. El sistema de reacción se vertió lentamente en agua helada, se agitó y se filtró al vacío. El sedimento filtrado se lavó con agua, y el sólido se recolectó y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto **9** (1.3 g, rendimiento: 67 %).

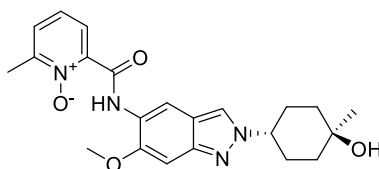
6. Síntesis del compuesto 10

El compuesto **9** (12.4 g) y el paladio sobre carbono (7 g, 10%) se añadieron secuencialmente a 400 mL de acetato de etilo a 15 °C. El sistema de reacción se agitó durante 18 h a 15 °C en una atmósfera de hidrógeno después de completar la adición. Después de filtrar el paladio sobre el carbono en la solución de reacción, el filtrado se deshidrató y se concentró para dar el compuesto **10** (10.4 g, rendimiento: 99 %).

30 7. Síntesis del compuesto 12

Se añadió EDCI.HCl (2.6 g) en una solución del compuesto **10** (1.5 g) y el compuesto **11** (1.4 g) en Py (15 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se deshidrató y se concentró, y el residuo se formó en una pasta acuosa con MeOH:H₂O = 20 mL:20 mL para dar el compuesto **12** (1.3 g, rendimiento: 48 %).

35 **8. Síntesis del compuesto 001 1-óxido de 2-((2-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-il)carbamoil)-6-metilpiridina**



001

Se añadió carbonato de cesio (985 mg) en una solución del compuesto **12** (300 mg) y el compuesto **5** (344 mg) en DMF (5 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La solución de reacción se añadió al agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (CH₃CN:H₂O (0.1 % de NH₄HCO₃) = 15-45 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto 001 (70 mg, rendimiento: 17 %).

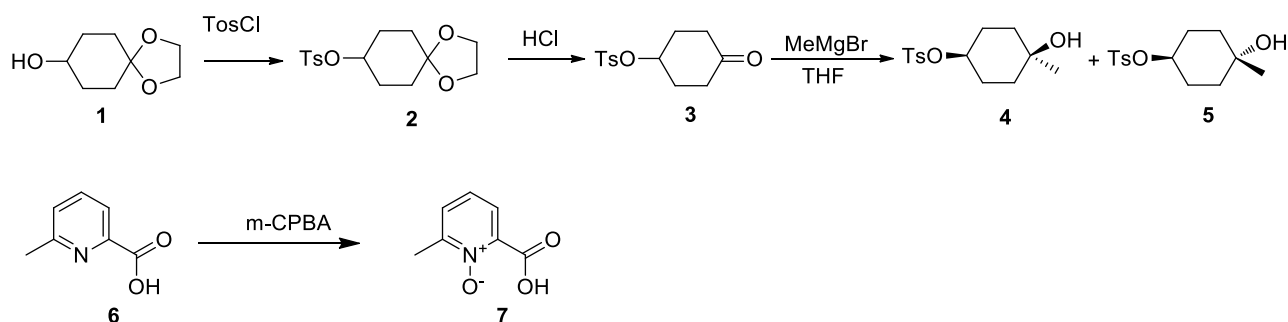
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.16 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 4H), 1.68-1.58 (m, 4H), 1.22 (s, 3H). LCMS: Rt = 3.646 min, [M+H]⁺ = 411.1.

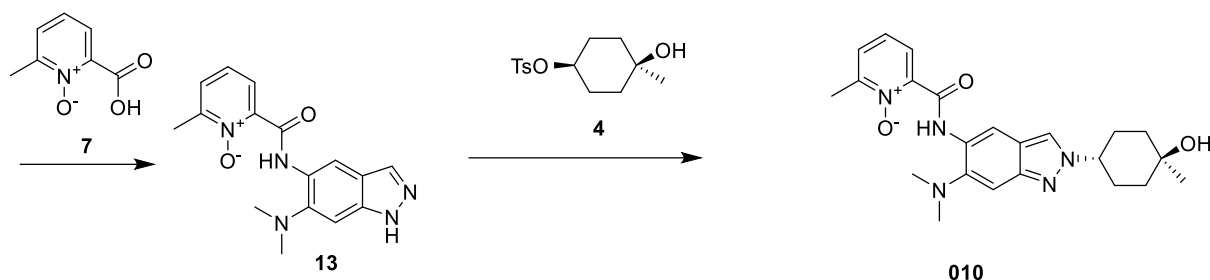
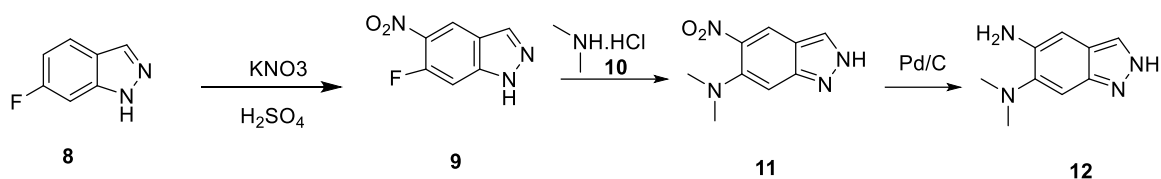
9. Síntesis del compuesto 11

Se añadió m-CPBA (25 g) a una solución del compuesto **13** (10 g) en DCM (200 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. Se filtró la solución de reacción y se apagó el filtrado con una solución saturada preparada a partir de sulfito sódico (15.6 g). El sistema de reacción se agitó durante 2 h y se extrajo. La fase acuosa se ajustó a un pH < 7 con ácido clorhídrico y se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron, y el residuo se formó en una pasta acuosa con EA (300 mL) para dar el compuesto 11 (10.1 g, rendimiento: 90 %).

Ejemplo 2: Síntesis del compuesto 010

Fórmula de reacción:





1. Síntesis del compuesto 2

El DMAP (42.5 g), el TsCl (63.4 g) y la trietilamina (63.9 g) se añadieron secuencialmente a una solución del compuesto **1** (50 g) en diclorometano (500 mL) a 15 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. La solución de reacción se le añadió con diclorometano (200 mL) y se lavó con agua (300 mL x 2) y ácido clorhídrico 1 M (300 mL x 3). La fase orgánica se deshidrató sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto **2** (98 g, rendimiento: 99 %).

2. Síntesis del compuesto 3

Se añadió ácido clorhídrico 1 M (300 mL) en una solución del compuesto **2** (50 g) en tetrahidrofurano (300 mL) a 15 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 20 h. A 0 °C, la solución de reacción se ajustó a un pH = 9 con solución de hidróxido de sodio 1 M. Se añadió acetato de etilo (200 mL x 3) para la extracción. Los extractos se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (300 mL), se deshidrataron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se formó en una pasta acuosa con éter de petróleo (150 mL) para dar compuesto **3** (39 g, rendimiento: 91 %).

3. Síntesis de los compuestos 4 y 5

Se añadió una solución del compuesto **3** (34.5 g) en tetrahidrofurano (200 mL) a una solución de bromuro de metilmagnesio (85.8 mL) en tetrahidrofurano (500 mL) a -40 °C. El sistema de reacción se agitó a -40 °C durante 4 h. Después de que la reacción se apagó con solución saturada de cloruro de amonio (100 mL), se le añadió acetato de etilo (500 mL x 3) para la extracción, y los extractos se lavaron con solución salina saturada (300 mL), se deshidrataron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1 para dar el compuesto **4** (4.3 g, rendimiento: 10 %), el compuesto **5** (7.0 g, rendimiento: 17 %) y la mezcla (12 g).

Compuesto 4

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.52-4.41 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 4H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.19 (s, 3H).

Compuesto 5

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.74-4.64 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 4H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.23 (s, 3H).

4. Síntesis del compuesto 7

Se añadió m-CPBA (25 g) a una solución del compuesto **6** (10 g) en DCM (200 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. Se filtró la solución de reacción y se apagó el filtrado con una solución saturada preparada a partir de sulfito sódico (15.6 g). El sistema de reacción se agitó durante 2 h y se extrajo. La fase acuosa se ajustó a un pH < 7 con ácido clorhídrico y se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron, y el residuo se formó en una pasta acuosa con EA (300 mL) para dar compuesto 7 (10.1 g, rendimiento: 90 %).

5. Síntesis del compuesto 9

Se añadieron 80 mL de ácido sulfúrico concentrado en una botella de tres cuellos de 500 mL. El sistema de reacción se enfrió a -7 °C, se le añadió lentamente el compuesto **8** (10 g) y se agitó durante 5 min a -7 °C, y luego se enfrió el sistema de reacción a -15 °C, se le añadió lentamente nitrato de potasio (8.9 g) y se agitó a -15 °C durante 1 h. La solución de reacción mezclada se vertió en 1.2 L de agua helada. El sólido precipitado se filtró, y el sedimento filtrado se disolvió en 2 L de acetato de etilo. La solución de reacción se añadió con 4 L de solución de bicarbonato de sodio para ajustar el pH > 7 y se extrajo con acetato de etilo (2 L x 3). La fase orgánica se concentró y se deshidrató, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 300:1) para dar el compuesto 9 (12.3 g, rendimiento: 27 %).

6. Síntesis del compuesto 11

El compuesto **9** (400 mg), el compuesto **10** (1.81 g) y el DIPEA (2.86 g) se añadieron secuencialmente a 20 mL de DMF a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó durante la noche a 80 °C en un recipiente cerrado. Una vez terminada la reacción, se añadió agua, seguida de tres extracciones con acetato de etilo. Los extractos se concentraron a presión reducida y se purificaron en columna de gel de sílice (DCM:CH₃OH = 200:1) para dar el compuesto 11 (570 mg, rendimiento: 83 %).

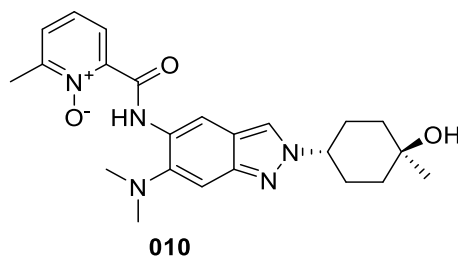
7. Síntesis del compuesto 12

El compuesto **11** (80 mg), Pd/C (5 mg) se le añadieron secuencialmente a 10 mL de DMF a temperatura ambiente. La solución reacción se agitó a 55 °C durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de terminar la reacción, se filtró la solución de reacción y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó en una columna de gel de sílice (DCM:CH₃OH = 100:1) para dar el compuesto 12 (60 mg, rendimiento: 65 %).

8. Síntesis del compuesto 13

Se añadió EDCI.HCl (950 mg) en una solución del compuesto **12** (580 mg) y el compuesto **7** (505 mg) en Py (11 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 40 °C durante 16 h. La solución de reacción se concentró y evaporó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 1:1) para dar el compuesto 13 (550 mg, rendimiento: 55 %)

9. Síntesis del compuesto 010 1-óxido de 2-((6-(dimetilamino)-2-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-2*H*-indazol-5-il)carbamoil)-6-metilpiridina

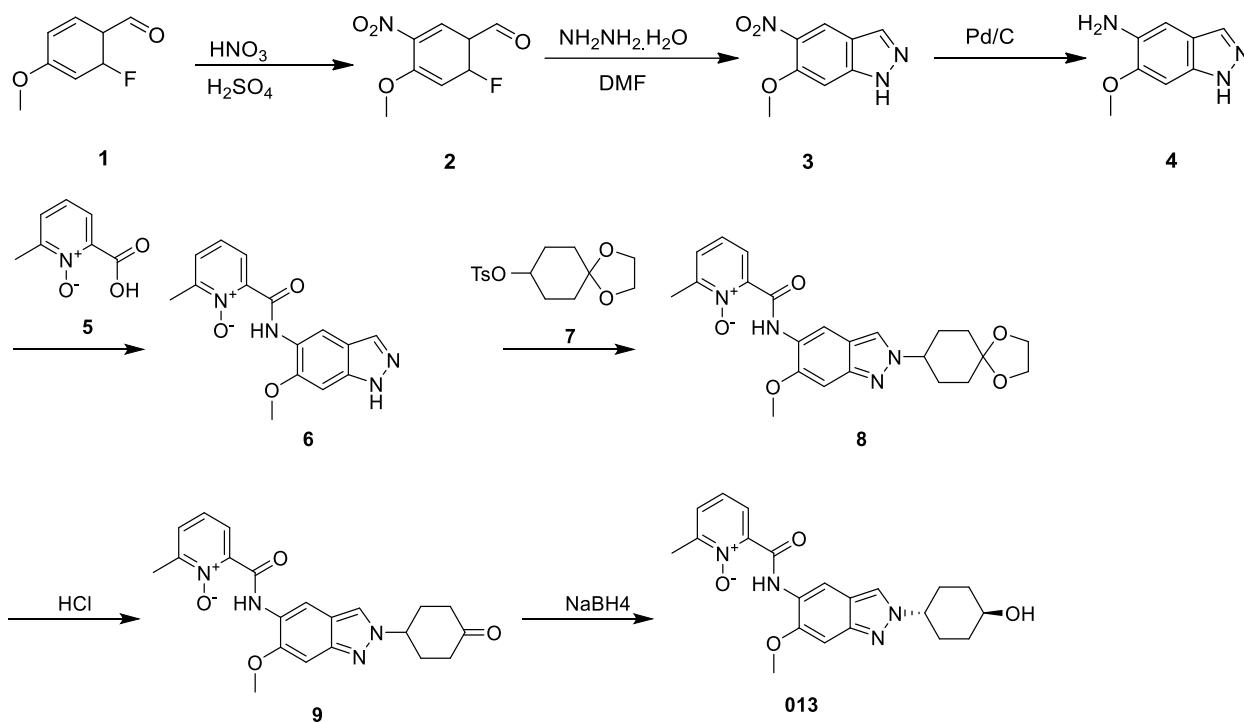


Se añadió carbonato de cesio (936 mg) en una solución del compuesto **13** (300 mg) y el compuesto **4** (409 mg) en DMF (6 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La solución de reacción se añadió al agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (CH₃CN:H₂O (0.1 % de NH₄HCO₃) = 20-70 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto 010 (59 mg, rendimiento: 14 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.01 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.33-8.30 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.44-4.41 (m, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.52 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 4H), 1.68-1.55 (m, 4H), 1.23 (s, 3H). LCMS: Rt = 3.318 min, [M+H]⁺ = 424.2.

Ejemplo 3: Síntesis del compuesto 013

Fórmula de reacción:



1. Síntesis del compuesto 2

Se añadió una solución de ácido nítrico (1.6 mL, 70 %) en ácido sulfúrico concentrado (1.6 mL, 98

%) a una solución del compuesto **1** (2.0 g) en ácido sulfúrico concentrado (12 mL, 98 %) a -15 °C. El sistema de reacción se agitó a -15 °C durante 2 h después de completar la adición. La solución de reacción se vertió lentamente en agua helada, se agitó durante 5 minutos y se filtró al vacío. El sedimento filtrado se lavó con agua, y el sólido se recolectó y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto **2** (2.5 g, rendimiento: 97 %).

2. Síntesis del compuesto 3

Se añadió hidrato de hidrazina (2.4 mL, 98 %) en una solución del compuesto **2** (2.0 g) en DMF (20 mL). Después de completar la adición, el sistema de reacción se calentó hasta 120 °C, se agitó durante 16 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente. El sistema de reacción se vertió lentamente en agua helada, se agitó y se filtró al vacío. El sedimento filtrado se lavó con agua, y el sólido se recolectó y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto **3** (1.3 g, rendimiento: 67 %).

3. Síntesis del compuesto 4

El compuesto **3** (12.4 g) y el paladio sobre carbono (7 g, 10 %) se añadieron secuencialmente a 400 mL de acetato de etilo a 15 °C. El sistema de reacción se agitó durante 18 h a 15 °C en una atmósfera de hidrógeno después de completar la adición. Después de filtrar el paladio sobre carbono en la solución de reacción, el filtrado se deshidrató y se concentró para dar el compuesto **4** (10,4 g, rendimiento: 99 %).

4. Síntesis del compuesto 6

Se añadió EDCI.HCl (2.6 g) en una solución del compuesto **4** (1.5 g) y el compuesto **5** (1.4 g) en Py (15 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se deshidrató y se concentró, y el residuo se formó en una pasta acuosa con MeOH:H₂O = 20 mL:20 mL para dar el compuesto **6** (1.3 g, rendimiento: 48 %).

5. Síntesis del compuesto 8

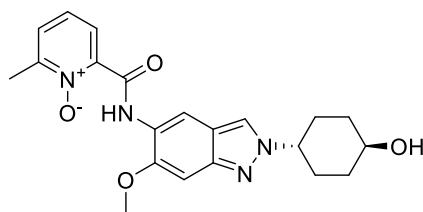
Se añadió carbonato de cesio (3.3 g) en una solución del compuesto **6** (1 g) y el compuesto **7** (1.3 g) en DMF (20 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La solución de reacción se añadió al agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (CH₃CN:H₂O (0.1 % de NH₄HCO₃) = 20-60 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto **8** (370 mg, rendimiento: 25 %).

6. Síntesis del compuesto 9

Se añadieron 5 mL de ácido clorhídrico 2 M a una solución del compuesto **8** (350 mg) en dioxano (5 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se ajustó a un pH > 7 con solución de carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto **9** (150 mg, rendimiento: 48 %).

7. Síntesis del compuesto 013 1-óxido de 2-((2-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-il)carbamoil)-6-metilpiridina

5



013

10

Se añadió borohidruro de sodio (25 mg) en una solución del compuesto **9** (130 mg) en metanol (2 mL) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La solución de reacción se apagó con una solución de cloruro de amonio (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 3). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (CH₃CN:H₂O (0.1 % de NH₄HCO₃) = 10-60 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto **013** (54 mg, rendimiento: 41 %).

15

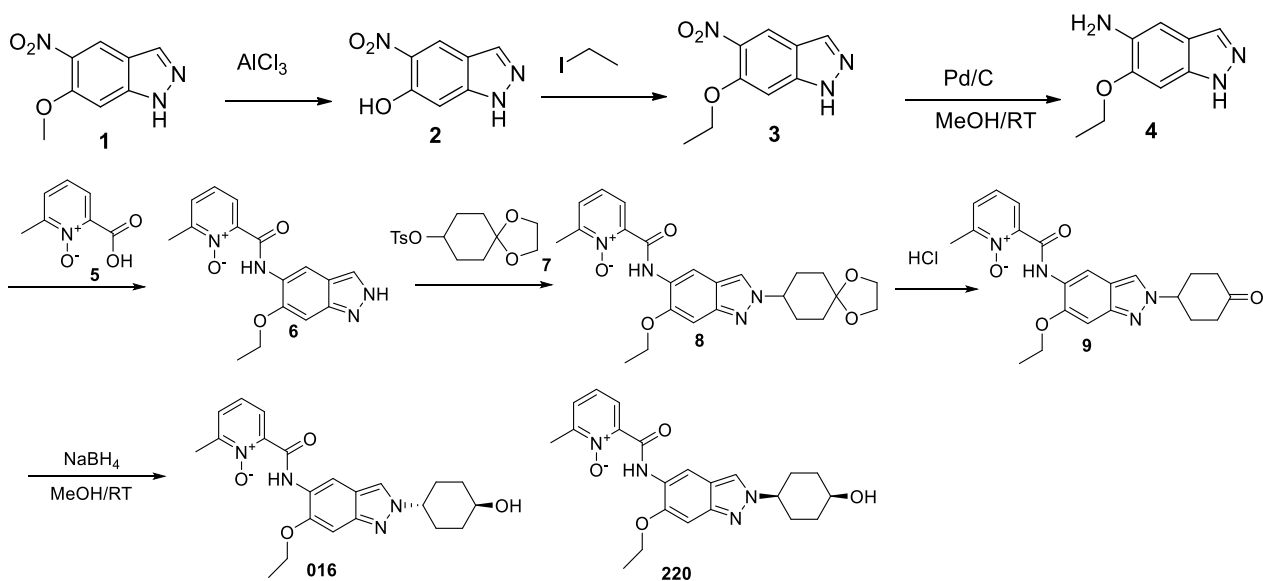
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.16 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.31-8.29 (m, 2H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 4H), 1.45-1.34 (m, 2H). LCMS: *R*_t = 2.541 min, [M+H]⁺ = 397.2.

20

Ejemplo 4: Síntesis del compuesto 016 y compuesto 220

Fórmula de reacción:

25



35

1. Síntesis del compuesto 2

El compuesto **1** (2 g) y AlCl₃ (4.13 g) se añadieron secuencialmente al diclorometano (150 mL) a 18 °C. El sistema de reacción se agitó a 55 °C durante 18 h. La solución de reacción se apagó con agua

(50 mL), se extrajo con diclorometano (150 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 3). La fase orgánica se concentró y se deshidrató, y el residuo se formó en una pasta acuosa con diclorometano (30 mL) para dar el compuesto 2 (1.6 g, rendimiento: 86 %).

2. Síntesis del compuesto 3

Se añadió carbonato de potasio (93 mg) a una solución del compuesto 2 (0.1 g) y yodoetano (105 mg) en DMF (2 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La solución de reacción se añadió al agua (20 mL). La solución reacción se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 3). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto 3 (0.1 g, rendimiento: 86 %).

3. Síntesis del compuesto 4

Se añadió Pd/C (0.3 g) a una solución del compuesto 3 (1.1 g) en metanol (100 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h en atmósfera de hidrógeno a 1 atm. Se filtró la solución de reacción y el filtrado se concentró por evaporación giratoria para dar el compuesto 4 (0.71 g, rendimiento: 76 %).

4. Síntesis del compuesto 6

El compuesto 5 (558 mg) se añadió a una solución del compuesto 4 (710 mg) y EDCI (840 mg) en piridina (25 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se añadió al agua (100 mL). La solución reacción se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 60:1) para dar el compuesto 6 (0.67 g, rendimiento: 54 %).

5. Síntesis del compuesto 8

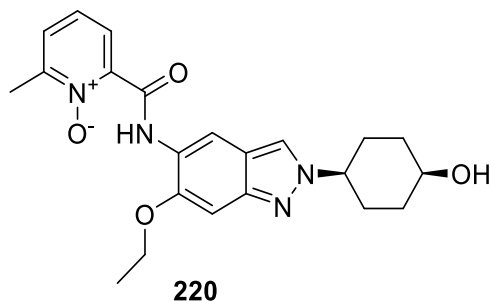
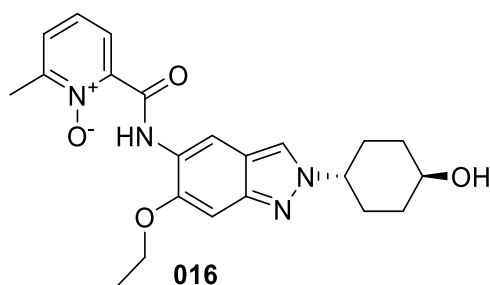
El compuesto 6 (630 mg) se añadió a una solución del compuesto 7 (945 mg) y carbonato de cesio (1.97 g) en DMF (25 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La solución de reacción se añadió al agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (CH₃CN:H₂O (0.1 % de NH₄HCO₃) = 5-95 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto 8 (160 mg, rendimiento: 18 %).

6. Síntesis del compuesto 9

El compuesto 8 (180 mg) se disolvió en una solución mixta de dioxano (30 mL) y ácido clorhídrico 2 M (10 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 45 °C durante 16 h. La solución de reacción se ajustó a un pH > 7 con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica se concentró por evaporación giratoria para dar el compuesto 9 (180 mg, rendimiento: 97 %).

7. Síntesis del compuesto 016 1-óxido de
2-((6-etoxi-2-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexil)-2*H*-indazol-5-il)carbamoil)-6-metilpiridina y compuesto 220
1-óxido de 2-((6-etoxi-2-((1*s*,4*s*)-4-hidrox ciclohexil)-2*H*-indazol-5-il)carbamoil)-6-metilpiridina

5



10 Se añadió borohidruro de sodio (50 mg) en una solución del compuesto **9** (180 mg) en metanol (20 mL) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La solución de reacción se apagó con una solución de cloruro de amonio (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (CH₃CN:H₂O (0.1 % de NH₄HCO₃) = 20-50 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el **compuesto 016** (tiempo de retención Rt = 11.25 min, 123 mg, rendimiento: 68 %) y el compuesto **220** (tiempo de retención Rt = 11.75 min, 30 mg, rendimiento: 17 %).

15 **Compuesto 016**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 14.30 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.24 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.82-3.80 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.28 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 2.06 (q, J = 13.2 Hz, 2H), 1.65-1.56 (m, 3H), 1.55-1.50 (m, 2H).

20 LCMS: Rt = 2.486 min, [M+H]⁺ = 411.2.

Compuesto 220

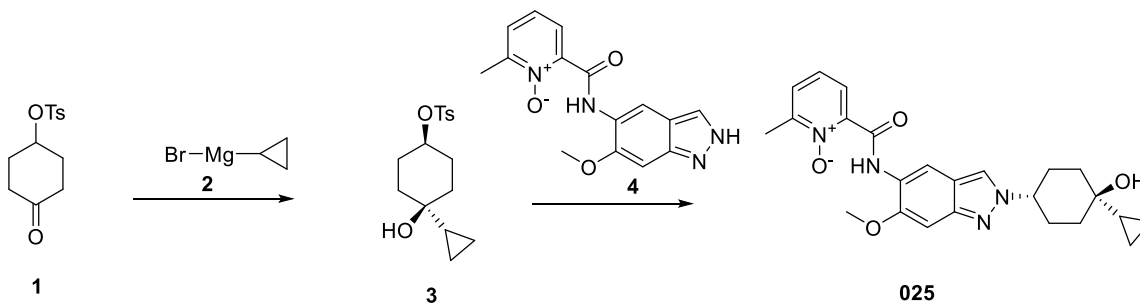
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 14.30 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.24 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.14 (br s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.35 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.75 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 1.64 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: Rt = 2.642 min, [M+H]⁺ = 411.2.

25

Ejemplo 5: Síntesis del compuesto 025

Fórmula de reacción:

30

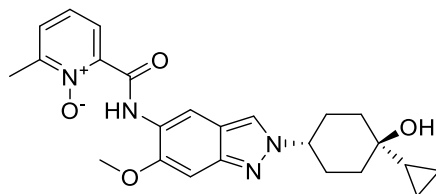


35 **1. Síntesis del compuesto 3**

Se añadió por goteo una solución del compuesto **1** (3 g) en tetrahidrofurano (10 mL) a una solución del compuesto **2** (45 mL) en tetrahidrofurano (100 mL) a -40 °C. El sistema de reacción se agitó a 0 °C durante 8 h. Después de que la reacción se apagó con solución saturada de cloruro de amonio (200

mL), se le añadió acetato de etilo (200 mL x 3) para la extracción, y los extractos se lavaron con solución salina saturada (400 mL), se deshidrataron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 para dar el compuesto 3 (1.5 g, rendimiento: 44 %).

2. Síntesis del compuesto 025 1-óxido de 2-((2-((1*r*,4*r*)-4-ciclopropil-4-hidrox ciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-il)carbamoil)-6-metilpiridina



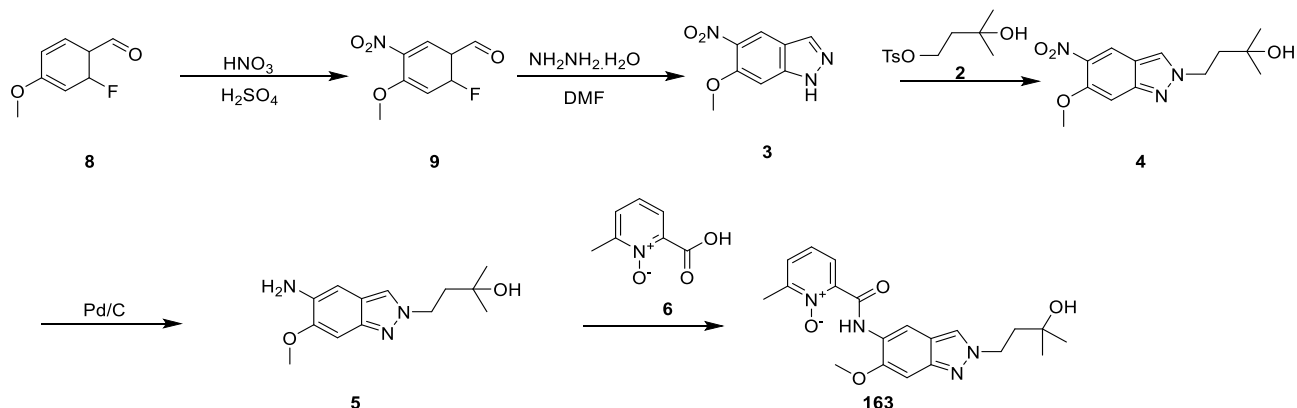
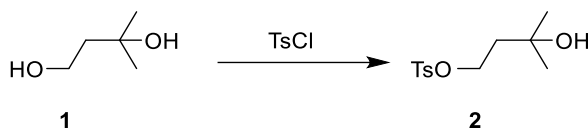
025

Se añadió carbonato de cesio (820 mg) en una solución del compuesto **4** (300 mg) y el compuesto **3** (374 mg) en NMP (30 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La solución de reacción se enfrió y se agregó con agua (100 mL). Se añadió acetato de etilo para su extracción (80 mL x 4). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (CH₃CN:H₂O (0.1 % de NH₄HCO₃) = 5-95 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto 025 (79 mg, rendimiento: 18 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 14.13 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.49-4.41(m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.38-2.22 (m, 4H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 1H), 0.98 (s, 1H), 0.43-0.41 (m, 4H). LCMS: Rt =3.198, [M+H]⁺ = 437.2.

Ejemplo 6: Síntesis del compuesto 163

Fórmula de reacción:



1. Síntesis del compuesto 2

Se añadió cloruro de *p*-toluenesulfonilo (11.8 g) en una solución del compuesto **1** (6.1 g), trietilamina (14.8 g) y DMAP (7.2 g) en DCM (120 mL) a 15 °C. El sistema de reacción se agitó a 10 °C durante 16 h. La solución de reacción se lavó con HCl 1 N (100 mL x 3). La fase orgánica se secó y se concentró para dar el compuesto **2** (13.1 g, rendimiento: 84 %).

2. Síntesis del compuesto 9

Se añadió una solución de ácido nítrico (1.6 mL) en ácido sulfúrico concentrado (1.6 mL, 98 %) a una solución del compuesto **8** (2.0 g) en ácido sulfúrico concentrado (12 mL, 98 %) a -15 °C. El sistema de reacción se agitó a -15 °C durante 2 h después de completar la adición. La solución de reacción se vertió lentamente en agua helada, se agitó durante 5 minutos y se filtró al vacío. El sedimento filtrado se lavó con agua, y el sólido se recolectó y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto **9** (2.5 g, rendimiento: 97 %).

3. Síntesis del compuesto 3

Se añadió hidrato de hidrazina (2.4 mL, 98 %) en una solución del compuesto **8** (2.0 g) en DMF (20 mL). Después de completar la adición, el sistema de reacción se calentó hasta 120 °C, se agitó durante 16 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente. El sistema de reacción se vertió lentamente en agua helada, se agitó y se filtró al vacío. El sedimento filtrado se lavó con agua, y el sólido se recolectó y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto **3** (1.3 g, rendimiento: 67 %).

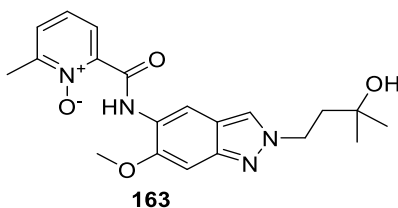
4. Síntesis del compuesto 4

Se añadió DIPEA (13.4 g) en una solución del compuesto **3** (4.0 g) y el compuesto **2** (10.7 g) en tolueno (80 mL) a 15 °C. El sistema de reacción se agitó a 130 °C durante 48 h. La solución de reacción se añadió al agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (CH₃CN:H₂O (0.1 % de NH₄HCO₃) = 10-50 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto **4** (2.5 g, rendimiento: 43 %).

5. Síntesis del compuesto 5

Se añadió Pd/C (400 mg) en una solución del compuesto **4** (1.3 g) en acetato de etilo (30 mL) a 30 °C y se agitó el sistema de reacción durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno. Se combinaron las fases orgánicas y la solución de reacción se filtró y concentró a presión reducida para dar el compuesto **5** (1.9 g, rendimiento: 95 %).

6. Síntesis del compuesto 163 1-óxido de 2-((2-(3-hidroxi-3-metilbutilo)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-il)carbamoil)-6-metilpiridina



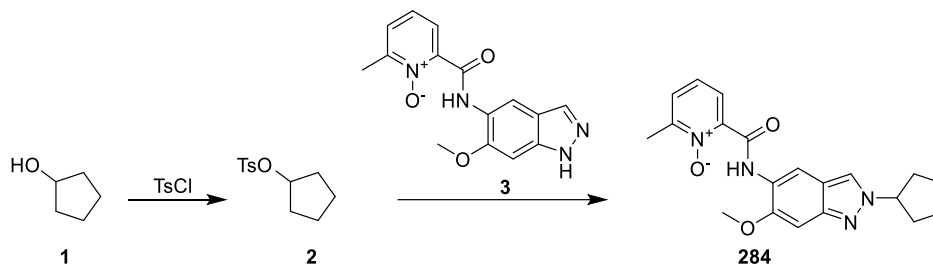
Se le añadieron HATU (273 mg) y ET₃N (145 mg) en una solución del compuesto **5** (120 mg) y el

compuesto **6** (81 mg) en DMF (2 mL) a 30 °C. El sistema de reacción se agitó a 30 °C durante 18 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó aún más por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (CH₃CN:H₂O (0.1 % de NH₄HCO₃) = 5-95 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto **163** (110 mg, rendimiento: 60 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.13 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.31-8.28 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.44-4.40 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.15 (s, 6H). LCMS: Rt = 2.784 min, [M+H]⁺ = 385.2.

Ejemplo 7: Síntesis del compuesto 284

Fórmula de reacción:

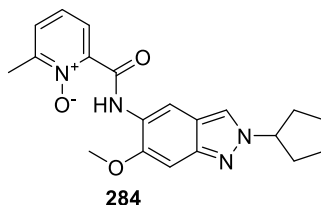


1. Síntesis del compuesto 2

Se añadió cloruro de *p*-toluenesulfonilo (2.3 g) en una solución del compuesto **1** (1 g), trietilamina (2.9 g) y DMAP (1.4 g) en DCM (20 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se lavó con HCl 1 N (200 mL x 3). La fase orgánica se secó y se concentró para dar el compuesto **2** (2.1 g, rendimiento: 75 %).

2. Síntesis del compuesto 284

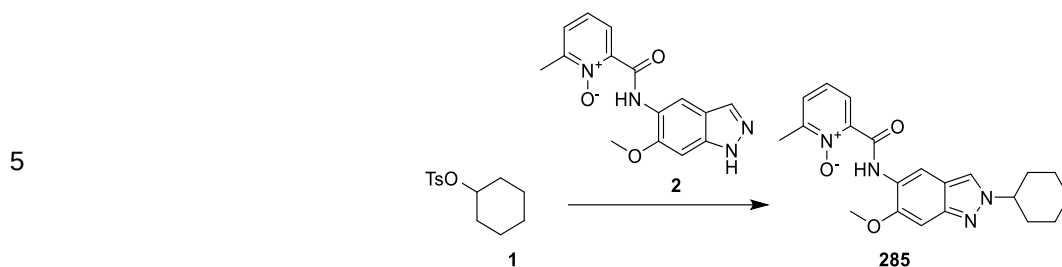
2-((2-ciclopentil-6-metoxi-2H-indazol-5-il)carbamoil)-6-metilpiridina



Se añadió carbonato de cesio (1.6 g) en una solución del compuesto **3** (500 mg) y el compuesto **2** (485 mg) en DMF (10 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La solución de reacción se añadió al agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (CH₃CN:H₂O (0.1 % de NH₄HCO₃) = 25-60 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto **284** (123 mg, rendimiento: 20 %).

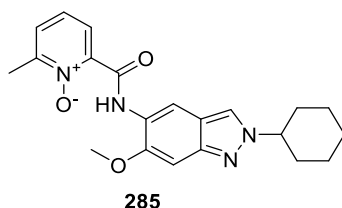
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.15 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H). LCMS: Rt = 3.562 min, [M+H]⁺ = 367.2.

Ejemplo 8: Síntesis del compuesto 285

Fórmula de reacción:

1. Síntesis del compuesto 285 1-óxido de
2-((2-ciclohexil-6-metoxi-2H-indazol-5-il)carbamoil)-6-metilpiridina

10

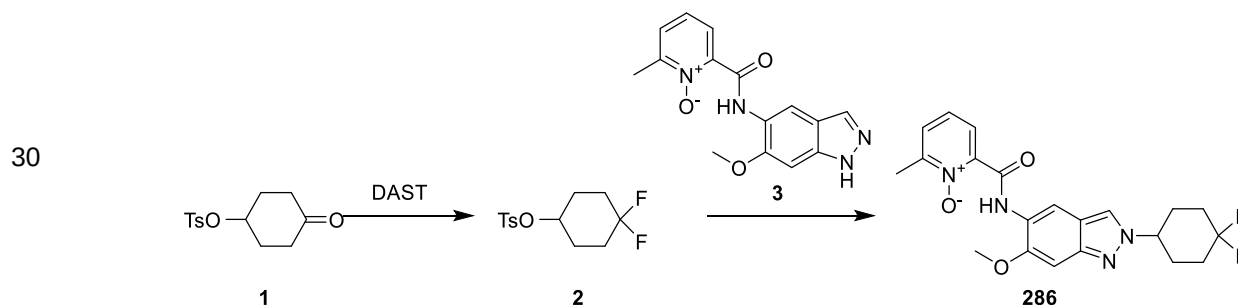


15 Se añadió carbonato de cesio (1.3 g) en una solución del compuesto **2** (400 mg) y el compuesto **1** (511 mg) en NMP (8 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La solución de reacción se añadió al agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (CH₃CN:H₂O (0.1 % de NH₄HCO₃) = 25-75 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto 285 (68 mg, rendimiento: 13 %).

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.15 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.70 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.31-1.23 (m, 1H). LCMS: Rt = 3.971 min, [M+H]⁺ = 381.2.

25

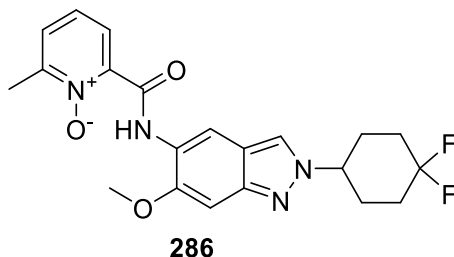
Ejemplo 9: Síntesis del compuesto 286**Fórmula de reacción:****1. Síntesis del compuesto 2**

35

Se añadió DAST (6 g) en una solución del compuesto **1** (2 g) en DCM (70 mL) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. La solución de reacción se añadió al agua (50 mL). La solución de reacción se extrajo con diclorometano (30 mL x 2). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1) para dar el compuesto **2** (1.8 g,

rendimiento: 82 %).

2. Síntesis del compuesto 286 1-óxido de 2-((2-(4,4-difluorociclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)carbamoil)-6-metilpiridina

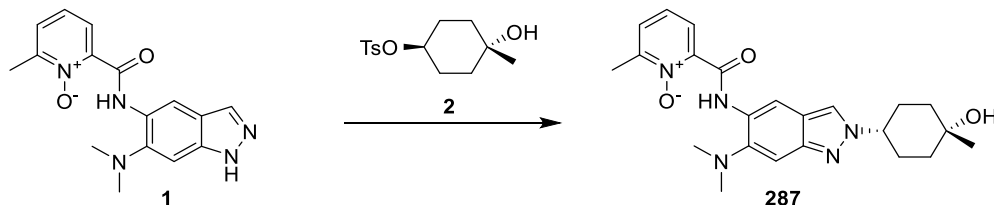


Se añadió carbonato de cesio (1.6 g) en una solución del compuesto **3** (500 mg) y el compuesto **2** (731 mg) en NMP (10 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La solución de reacción se añadió al agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (CH₃CN:H₂O (0.1 % de NH₄HCO₃) = 40-70 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto 286 (129 mg, rendimiento: 18 %).

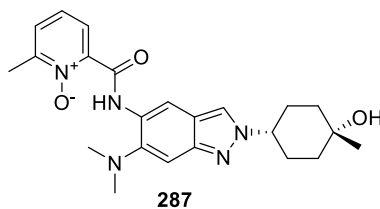
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.17 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.68-4.57 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.32-2.07 (m, 8H). LCMS: Rt = 3.692 min, [M+H]⁺ = 417.2.

Ejemplo 10: Síntesis del compuesto 287

Fórmula de reacción:



1. Síntesis del compuesto 287 1-óxido de 2-((6-(dimetilamino)-2-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-2H-indazol-5-il)carbamoil)-6-metilpiridina



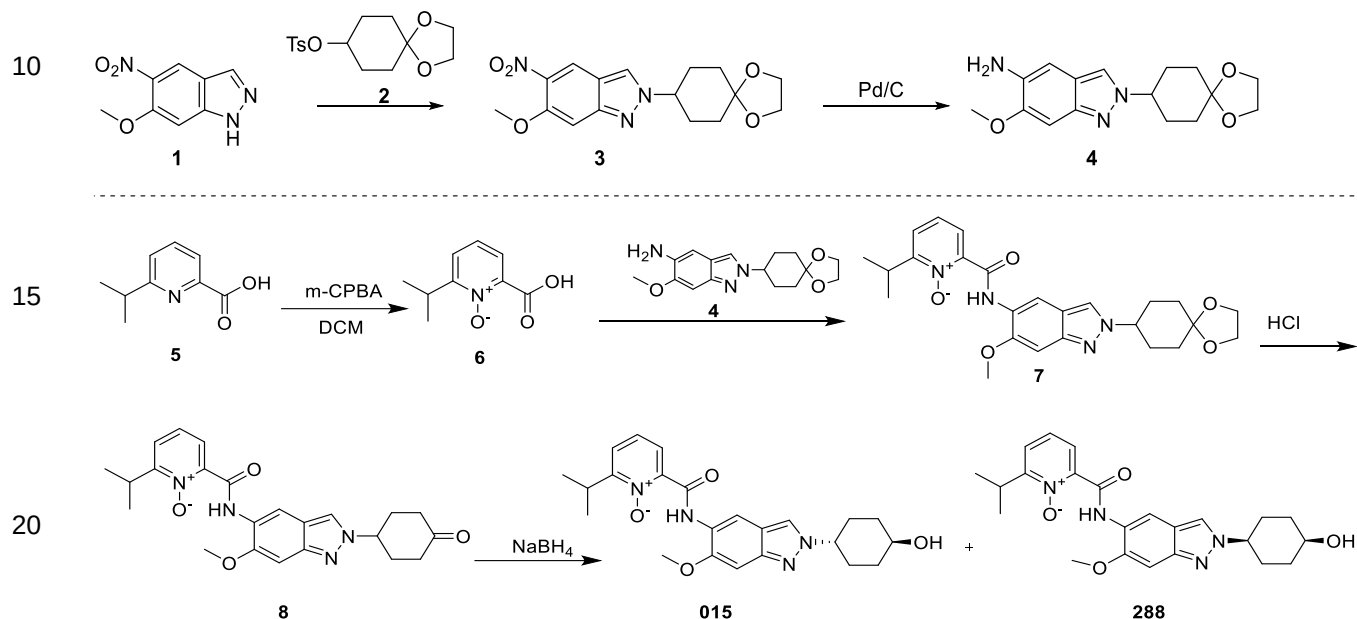
Se añadió carbonato de cesio (800 mg) en una solución del compuesto **1** (255 mg) y el compuesto **2** (350 mg) en NMP (5 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La solución de reacción se añadió al agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica se

concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (CH₃CN:H₂O (0.1 % de NH₄HCO₃) = 35-60 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto 287 (51 mg, rendimiento: 15 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 14.03 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 3H), 4.37-4.31 (m, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.33 (s, 3H). LCMS: Rt = 3.298 min, [M+H]⁺ = 424.3.

Ejemplo 11: Síntesis del compuesto 015 y compuesto 288

Fórmula de reacción:



1. Síntesis del compuesto 3

El compuesto 1 (5 g), el compuesto 2 (26 g) y el carbonato de cesio (29 g) se añadieron secuencialmente en DMF (400 mL) a 20 °C. El sistema de reacción se agitó a 90 °C durante 24 h en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió hasta 20 °C con agua (800 mL) y se extrajo con acetato de etilo (800 mL × 3). La fase orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio saturado (500 mL × 3), se deshidrató sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) y se formó en una pasta acuosa con MTBE (50 mL) para dar el compuesto 3 (1.2 g, rendimiento: 14 %).

2. Síntesis del compuesto 4

Se añadió Pd/C (0.1 g) en una solución del compuesto 3 (1.1 g) en acetato de etilo (200 mL) a 25 °C y se agitó el sistema de reacción durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 4 (901 mg, rendimiento: 90 %).

3. Síntesis del compuesto 6

El compuesto 5 (900 mg) se disolvió en diclorometano (20 mL) y la solución de reacción se añadió lentamente con mCPBA (2.5 g). El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. Se filtró la solución de reacción. El residuo se apagó con sulfito de sodio acuoso. La solución de reacción se ajustó a un pH <

7 con ácido clorhídrico y se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). La fase orgánica se concentró y se purificó por medio de una cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto 6 (0.68 g, rendimiento: 69 %).

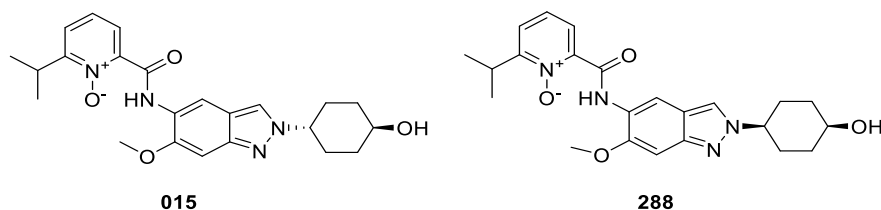
4. Síntesis del compuesto 7

Se añadieron HATU (376 mg) y DIPEA (128 mg) en una solución del compuesto 6 (164 mg) y el compuesto 4 (250 mg) en DMF (10 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó durante 16 h. La solución de reacción se añadió con agua (100 mL) y se extrajo con EA (20 mL x 3). Los extractos se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (200 mL), se deshidrataron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 40:1) y se formó en una pasta acuosa para dar el compuesto 7 (480 mg, rendimiento: 99 %).

5. Síntesis del compuesto 8

Se añadió ácido clorhídrico 4 M (10 mL) en una solución del compuesto 7 (480 mg) en dioxano (10 mL) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a 30 °C durante 16 h, se enfrió a 0 °C, se ajustó a un pH = 8 con solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con EA (40 mL x 5), se lavó con NaCl saturado (200 mL), se deshidrató sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 8 (435 mg, rendimiento: 99 %).

7. Síntesis del compuesto 015 1-óxido de
2-((2-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-il)carbamoil)-6-isopropilpiridina y
compuesto 288 1-óxido de
2-((2-((1*s*,4*s*)-4-hidrox ciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-il)carbamoil)-6-isopropilpiridina



Se añadió borohidruro de sodio (118 mg) en una solución del compuesto 8 (435 mg) en metanol (20 mL) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a 30 °C durante 16 h. La solución de reacción se ajustó a un pH = 7 con cloruro de amonio saturado, se extrajo con DCM (40 mL x 5) y se lavó con NaCl saturado (200 mL). El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (CH₃CN:H₂O (0.1 % de NH₄HCO₃) = 30-70 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto 015 (tiempo de retención **Rt = 28.13 min**, 171 mg, rendimiento: 39 %) y el compuesto 288 (tiempo de retención **Rt = 29.25 min**, 44 mg, rendimiento: 10 %).

Compuesto 015

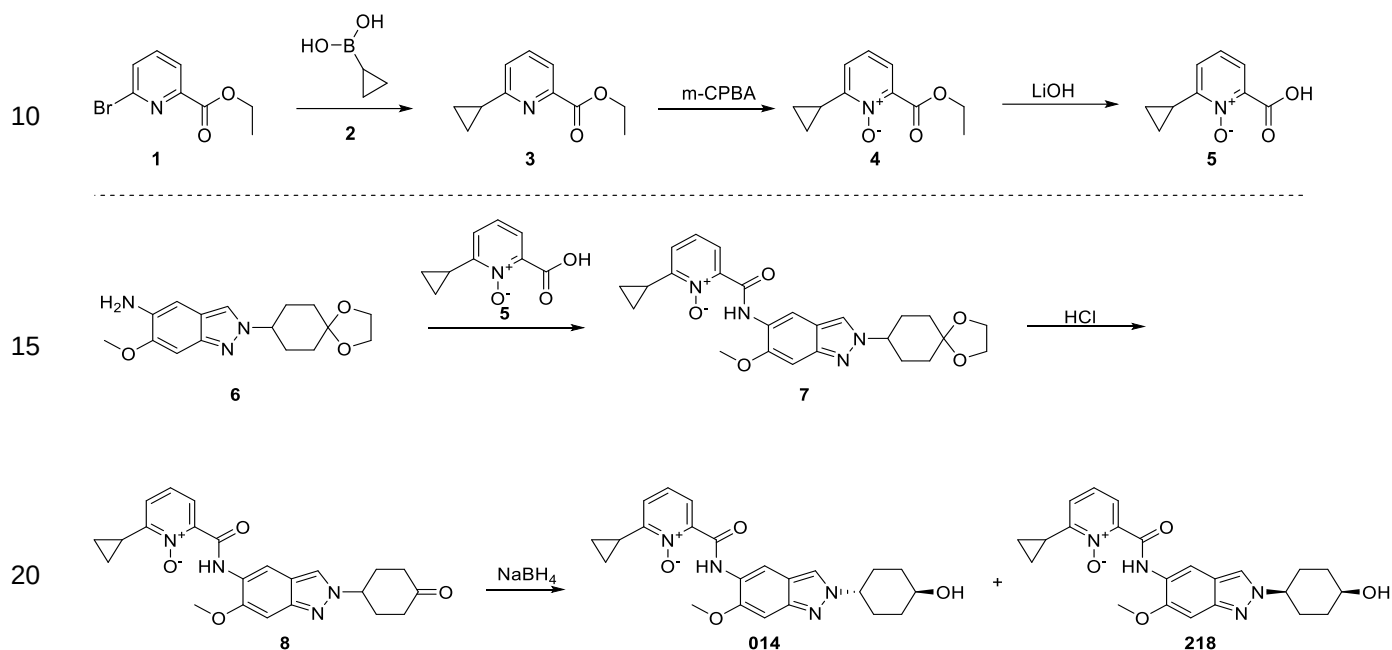
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 14.18 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.34-4.33 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.05 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). LCMS: *Rt* = 3.531, [M+H]⁺ = 425.2.

Compuesto 288

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 14.17 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.39-4.37 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.99-3.95 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). LCMS: $R_t = 3.472$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 425.2$.

Ejemplo 12: Síntesis del compuesto 014 y compuesto 218

Fórmula de reacción:

**1. Síntesis del compuesto 3**

Se añadieron Pd(dppf)Cl_2 (113 mg) y K_3PO_4 (13.4 g) a una solución del compuesto 1 (7.3 g) y el compuesto 2 (6.5 g) en tolueno (70 mL). El sistema de reacción se agitó a 100°C durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía de capa fina (éter de petróleo:acetato de etilo = 20:1) para dar el compuesto 3 (1.2 g, rendimiento: 20 %).

2. Síntesis del compuesto 4

Se añadió M-CPBA (5.7 g) a una solución del compuesto 3 (1.1 g) en DCM (100 mL) a 25°C . El sistema de reacción se agitó a 25°C durante 48 h. La solución de reacción se apagó con una solución saturada preparada a partir de sulfito de sodio (2.4 g). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (100 mL x 3), se deshidrató sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 4 (1.1 g, rendimiento: 92 %).

3. Síntesis del compuesto 5

El compuesto 4 (1.2 g) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (730 mg) se añadieron secuencialmente a THF/ H_2O (30 mL/10 mL) en una atmósfera de nitrógeno. El sistema de reacción se agitó a 30°C durante 4 h después de completar la adición. La solución de reacción se añadió con agua (50 mL). La fase acuosa se ajustó a un

pH = 7 con HCl 1 N. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3), se lavó con salmuera saturada (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró al vacío y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 5 (844 mg, rendimiento 84 %).

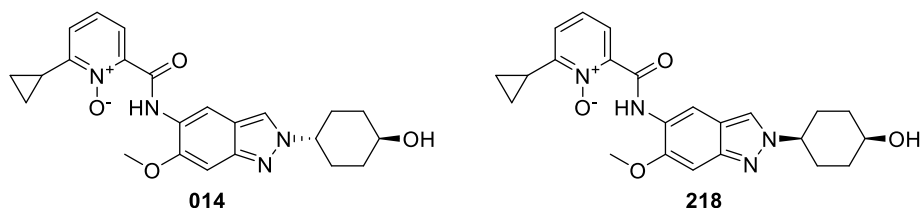
4. Síntesis del compuesto 7

Se añadió DECI (427 mg) en una solución del compuesto 6 (450 mg) y el compuesto 5 (319 mg) en piridina (35 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó durante 16 h. El solvente se eliminó completamente a presión reducida. La solución de reacción se agregó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (100 mL x 3). Los extractos se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (200 mL), se deshidrataron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se formó en una pasta acuosa con acetato de etilo (10 mL) para dar compuesto 7 (314 mg, rendimiento: 45 %).

5. Síntesis del compuesto 8

Se añadió ácido clorhídrico 4 M (250 mL) en una solución del compuesto 7 (289 mg) en tetrahidrofurano (25 mL) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a 30 °C durante 16 h, se enfrió a 0 °C, se ajustó a un pH = 8 con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (40 mL x 5). Los extractos se lavaron con NaCl saturado (200 mL), deshidratado sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto 8 (249 mg, rendimiento: 95 %).

6. Síntesis del compuesto 014 1-óxido de 2-ciclopropil-6-((2-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-il)carbamoil)piridina y síntesis del compuesto 218 1-óxido de 2-ciclopropil-6-((2-((1*s*,4*s*)-4-hidrox ciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-il)carbamoil)piridina



Se añadió borohidruro de sodio (67 mg) en una solución del compuesto 8 (249 mg) en metanol (20 mL) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a 30 °C durante 16 h. La solución de reacción se ajustó a un pH = 7 con cloruro de amonio saturado, se extrajo con DCM (40 mL x 5). Los extractos se lavaron con NaCl saturado (200 mL). El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (CH₃CN:H₂O (0.1 % de NH₄HCO₃) = 30-70 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto 014 (tiempo de retención Rt = 7.99 min, 108 mg, rendimiento: 43 %) y el compuesto 218 (tiempo de retención Rt = 8.50 min, 14 mg, rendimiento: 5 %).

Compuesto 014

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 14.26 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.04 (s, 2H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.83-3.75 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 2H), 0.84-0.82 (m, 2H).

LCMS: Rt =3.312, [M+H]⁺ = 423.2.

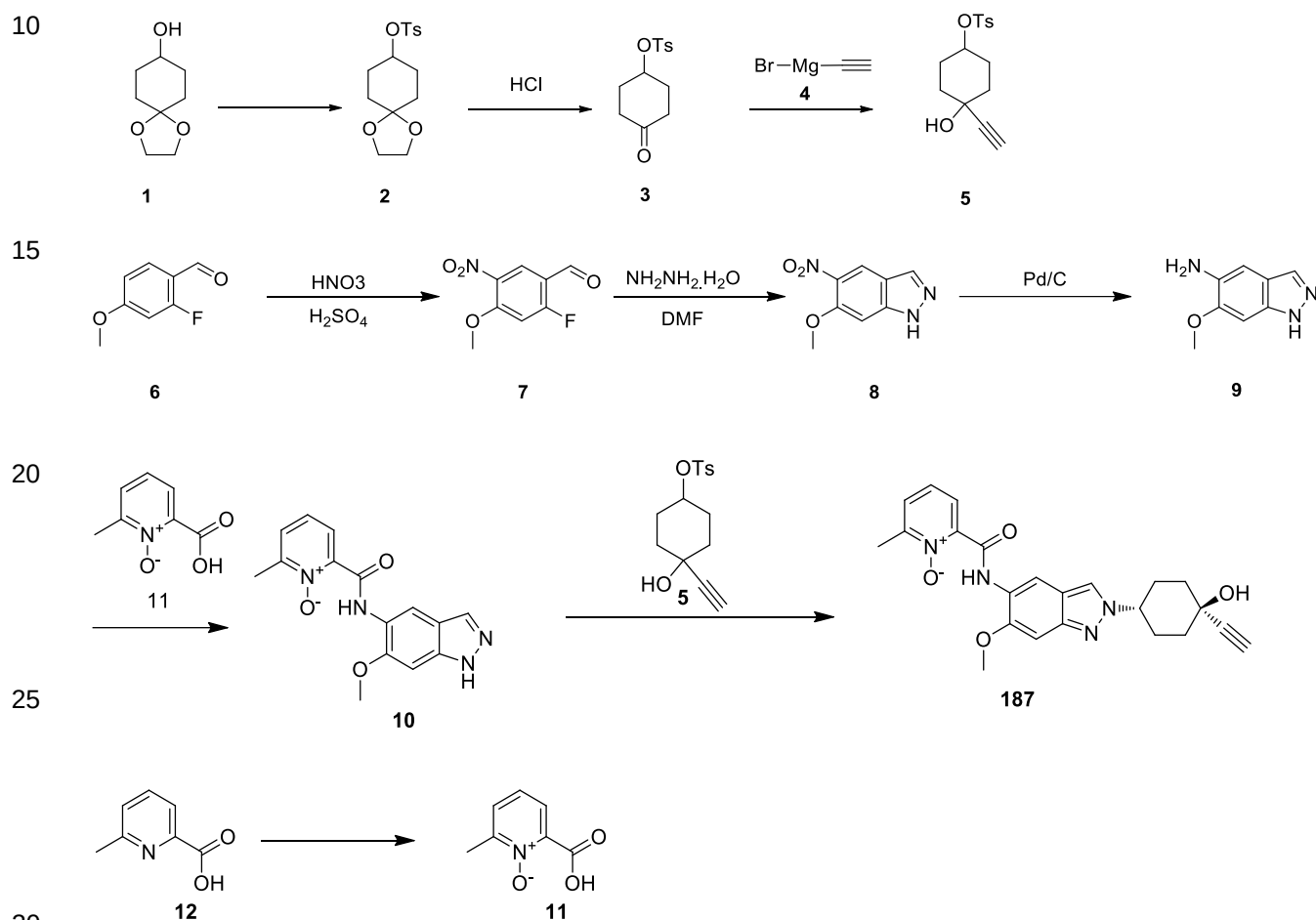
Compuesto 218

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 14.20 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.40(d, J =8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.38-7.26 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.28-1.26 (m, 2H), 0.84-0.83 (m, 2H).

LCMS: Rt =2.807, [M+H]⁺ = 423.2.

Ejemplo 13: Síntesis del compuesto 187

Fórmula de reacción:



1. Síntesis del compuesto 2

El DMAP (42.5 g), el TsCl (63.4 g) y la trietilamina (63.9 g) se añadieron secuencialmente a una solución del compuesto **1** (50 g) en diclorometano (500 mL) a 15 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. La solución de reacción se le añadió con diclorometano (200 mL) y se lavó con agua (300 mL x 2) y ácido clorhídrico 1 M (300 mL x 3). La fase orgánica se deshidrató sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto **2** (98 g, rendimiento: 99 %).

2. Síntesis del compuesto 3

Se añadió ácido clorhídrico 1 M (300 mL) en una solución del compuesto **2** (50 g) en tetrahidrofurano (300 mL) a 15 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 20 h. A 0 °C, la solución

de reacción se ajustó a un pH d = 9 con solución de hidróxido de sodio 1 M. Se añadió acetato de etilo (200 mL x 3) para la extracción. Los extractos se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (300 mL), se deshidrataron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se formó en una pasta acuosa con éter de petróleo (150 mL) para dar compuesto 3 (39 g, rendimiento: 91 %).

3. Síntesis del compuesto 5

El compuesto 3 (74.6 mL) se añadió por goteo a una solución del compuesto 4 (5.0 g) en tetrahidrofurano (100 mL) a -40 °C. El sistema de reacción se agitó a -40 °C durante 4 h. Después de que se terminó la reacción, como se detecta mediante la TLC, la reacción se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio (50 mL), se añadió acetato de etilo (100 mL x 3) para la extracción, y los extractos se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (50 mL), se deshidrataron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 para dar el compuesto 5 (900 mg, rendimiento: 16 %).

4. Síntesis del compuesto 7

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (80 mL) en un matraz de tres cuellos de 1 L. El sistema de reacción se agitó a -12 °C durante 5 min (parte del ácido sulfúrico concentrado estaba en estado de congelación), luego se añadió lentamente con el compuesto 6 (10 g) a -12 °C, y reaccionó sin grandes fluctuaciones de temperatura. La solución de reacción se agitó a -12 °C durante 5 minutos y luego se añadió por goteo lentamente con una solución mezclada de ácido nítrico (8 mL) y ácido sulfúrico concentrado (8 mL) a aproximadamente -12 °C y se agitó durante 1.5 h a unos -12 °C. El material de partida se consumió completamente como lo detectó una placa de puntos. La solución de reacción se vertió lentamente en agua helada, se agitó a baja temperatura durante 20 minutos, se filtró y se lavó con agua. El filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto 7 (13 g, rendimiento: 100 %).

5. Síntesis del compuesto 8

El compuesto 7 (30 g) se disolvió en DMF (450 mL), y se añadió por goteo lentamente con hidrato de hidrazina (36.3 mL, 98 %) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 120 °C durante 18 h. Después de terminar la reacción, la solución de reacción se enfrió y luego se vertió lentamente en agua helada, se agitó durante 10 minutos, se filtró y se lavó con agua. El filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto 8 (20 g, rendimiento: 69 %).

6. Síntesis del compuesto 9

El compuesto 8 (10 g) y el paladio sobre carbono (5 g, 10 %) se añadieron secuencialmente al acetato de etilo (200 mL). La solución de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno. Después de terminar la reacción, se añadió Celite para filtrar el paladio sobre carbono y se concentró la solución de reacción y se secó para dar el compuesto 9 (8 g, rendimiento: 94 %).

7. Síntesis del compuesto 11

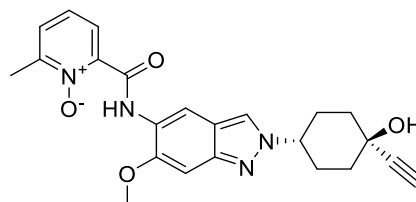
Se añadió m-CPBA (25 g) a una solución del compuesto 12 (10 g) en DCM (200 mL) a 25 °C. El

sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. Se filtró la solución de reacción y se apagó el filtrado con una solución saturada preparada a partir de sulfito sódico (15.6 g). El sistema de reacción se agitó durante 2 h y se extrajo. La fase acuosa se ajustó a un pH < 7 con ácido clorhídrico y se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron, y el residuo se formó en una pasta acuosa con EA (300 mL) para dar compuesto 11 (10.1 g, rendimiento: 90 %).

8. Síntesis del compuesto 10

Se añadió EDCI.HCl (2.6 g) en una solución del compuesto **9** (1.5 g) y el compuesto **11** (1.4 g) en Py (15 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se deshidrató y se concentró, y el residuo se formó en una pasta acuosa con MeOH:H₂O = 20 mL:20 mL para dar el compuesto 10 (1.3 g, rendimiento: 48 %).

9. Síntesis del compuesto 187 1-óxido de 2-((2-((1*r*,4*r*)-4-etinilo-4-hidrox ciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-il)carbamoil)-6-metilpiridina



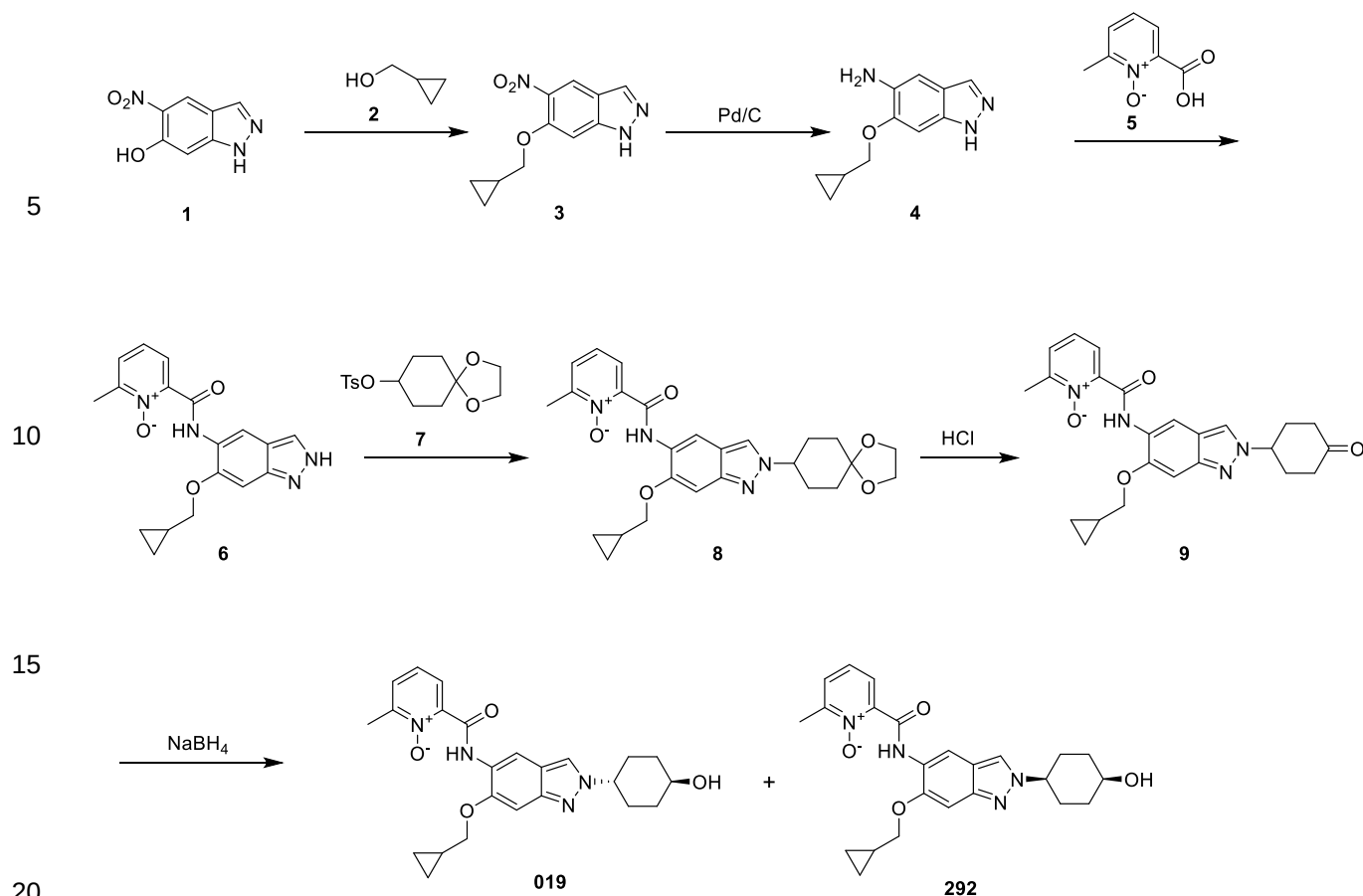
187

El compuesto **10** (300 mg), el compuesto **5** (444 mg) y el carbonato de cesio (820 mg) se añadieron secuencialmente al NMP (10 mL) a 30 °C. El sistema de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h. Después de terminar la reacción, como se detectó por medio de LCMS, la solución de reacción se enfrió a 30 °C, se agregó agua (15 mL) para apagar la reacción y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Los extractos se lavaron con cloruro de sodio saturado (10 mL), se deshidrataron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (CH₃CN:H₂O (0.1 % de NH₄HCO₃) = 5-90 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto 187 (85 mg, rendimiento: 20 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 14.14 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.46 (dd, *J*₁ = 7.6 Hz, *J*₂ = 2.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.69-2.60 (m, 4H), 2.33-2.27 (m, 4H), 2.25-2.17 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H). LCMS: Rt = 3.162 min, [M+H]⁺ = 421.2

Ejemplo 14: Síntesis del compuesto 019 y compuesto 292

Fórmula de reacción:



1. Síntesis del compuesto 3

Se añadió PPH₃ (15 g) en una solución del compuesto **1** (7 g) y el compuesto **2** (3.37 g) en THF (200 mL) en un baño de hielo. El sistema de reacción se agitó durante 10 min. Se añadió por goteo lentamente DIAD (3.1 g) a la solución de reacción, y el sistema de reacción se agitó a 30 °C durante 18 h. La solución de reacción se añadió con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 4). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1 a PE:EA = 2:1) para dar compuesto el **3** (6.0 g, rendimiento: 66 %).

2. Síntesis del compuesto 4

El Pd/C (1.0 g, 10 %) se añadió a una solución del compuesto **3** (6.5 g) en acetato de etilo (300 mL) a 15 °C y el sistema de reacción se agitó a 30 °C durante 18 h en una atmósfera de hidrógeno a 1 atm. La solución de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto **4** (4.5 g, rendimiento: 80 %).

3. Síntesis del compuesto 6

Se añadió EDCI.HCl (2.1 g) en una solución del compuesto **4** (1.5 g) y el compuesto **5** (1.1 g) en piridina (30 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se concentró y evaporó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 1:1) para dar el

compuesto 6 (810 mg, rendimiento: 32 %).

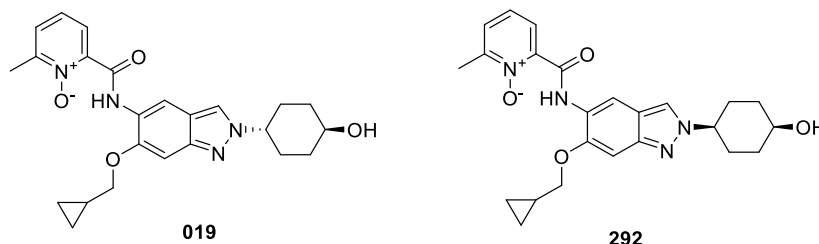
4. Síntesis del compuesto 8

Se añadió carbonato de cesio (2.3 g) en una solución del compuesto 6 (810 mg) y el compuesto 7 (1.1 g) en DMF (15 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La solución de reacción se añadió al agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (CH₃CN:H₂O (0.1 % de NH₄HCO₃) = 30-55 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto 8 (320 mg, rendimiento: 28 %).

5. Síntesis del compuesto 9

Se añadieron 4 mL de ácido clorhídrico 2 M a una solución del compuesto 8 (320 mg) en dioxano (4 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se ajustó a un pH > 7 con solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 9 (250 mg, rendimiento: 86 %).

6. Síntesis del compuesto 019 1-óxido de 2-((6-(ciclopropilmetoxi)-2-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexil)-2*H*-indazol-5-il)carbamoil)-6-metilpiridina y el compuesto 292 1-óxido de 2-((6-(ciclopropilmetoxi)-2-((1*s*,4*s*)-4-hidrox ciclohexil)-2*H*-indazol-5-il)carbamoil)-6-metilpiridina



Se añadió borohidruro de sodio (44 mg) en una solución del compuesto 7 (250 mg) en metanol (5 mL) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La solución de reacción se apagó con una solución de cloruro de amonio (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 3). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (CH₃CN:H₂O (0.1 % de NH₄HCO₃) = 35-60 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto 019 (tiempo de retención Rt = 10.7 min, 77 mg, rendimiento: 31 %) y el compuesto 292 (tiempo de retención Rt = 11.1 min, 12 mg, rendimiento: 5 %).

Compuesto 019:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.31 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.31-8.27 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 4.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 3H), 0.66-0.61 (m, 2H), 0.48-0.45 (m, 2H). LCMS: Rt = 3.391 min, [M+H]⁺ = 437.2.

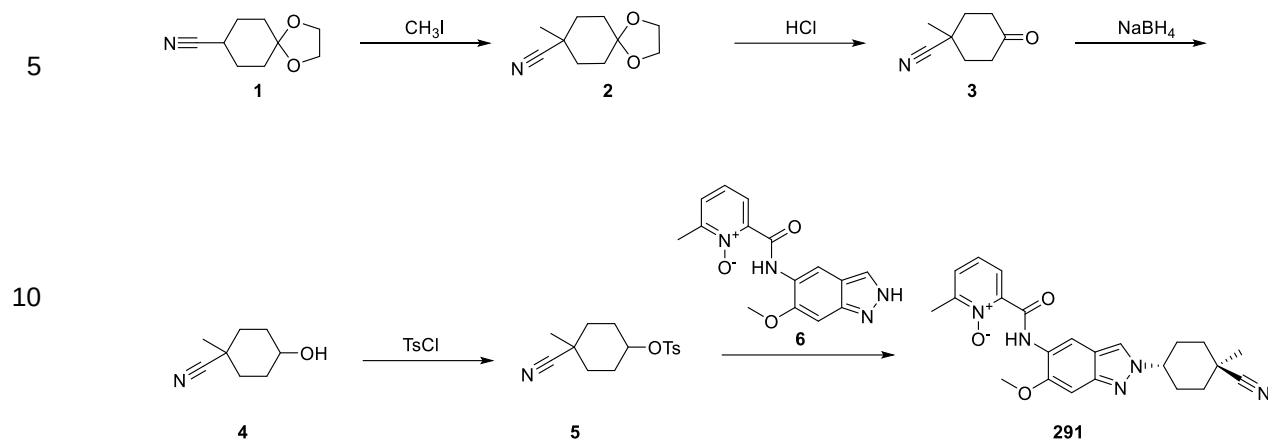
Compuesto 292:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.31 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.31-8.29 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 2H), 1.56-1.75 (m, 4H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.41-1.34 (m, 1H),

0.65-0.61 (m, 2H), 0.49-0.45 (m, 2H). LCMS: Rt = 3.101 min, $[M+H]^+ = 437.2$.

Ejemplo 15: Síntesis del compuesto 291

Fórmula de reacción:



1. Síntesis del compuesto 2

El compuesto **1** (800 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) a 0 °C. Se le agregó por goteo lentamente LiHMDS (solución de THF 1 M, 5.50 mL) a la solución de reacción a 0 °C, luego se agitó la solución de reacción durante 60 minutos a 0 °C y se le añadió lentamente yodometano (680 mg). El sistema de reacción reaccionó a 0 °C durante 1.5 h. Después de terminar la reacción, se le añadió la solución de reacción con solución saturada de cloruro de amonio (10 mL) para apagar la reacción, luego se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 2) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 7:1) para dar el compuesto **2** (420 mg, rendimiento: 55 %).

2. Síntesis del compuesto 3

El compuesto **2** (700 mg) y HCl 3 M (18 mL) se añadieron secuencialmente en tetrahidrofurano (18 mL) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a 50 °C durante 5 h. Una vez terminada la reacción, se le añadió la solución de reacción con solución acuosa de hidróxido sódico (3 M) para ajustar a un pH = 8, luego se extrajo con diclorometano (20 mL x 2) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto **3** (420 mg, rendimiento: 78 %).

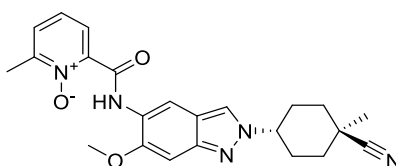
3. Síntesis del compuesto 4

El compuesto **3** (390 mg) se disolvió en etanol (8 mL) a 25 °C. La solución de reacción se añadió por goteo con una solución de borohidruro sódico (112 mg) en etanol (1 mL) a -70 °C, y se agitó a -70 °C durante 1 h. Después de terminar la reacción, se le añadió la solución de reacción con agua (8 mL) para apagar la reacción y luego se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 2). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1 para dar el compuesto **4** (280 mg, rendimiento: 66 %).

4. Síntesis del compuesto 5

El compuesto **4** (250 mg), TosCl (406 mg), DMAP (261 mg) y trietilamina (0.5 mL) se le añadieron secuencialmente al diclorometano (8 mL) a 28 °C. El sistema de reacción se agitó a 28 °C durante 18 h. Después de terminar la reacción, la solución de reacción se concentró y se evaporó, y el residuo se purificó en cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 6:1) para dar el

5. Síntesis del compuesto 291 1-óxido de 2-((2-((1*r*,4*r*)-4-ciano-4-metilciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-il)carbamoil)-6-metilpiridina



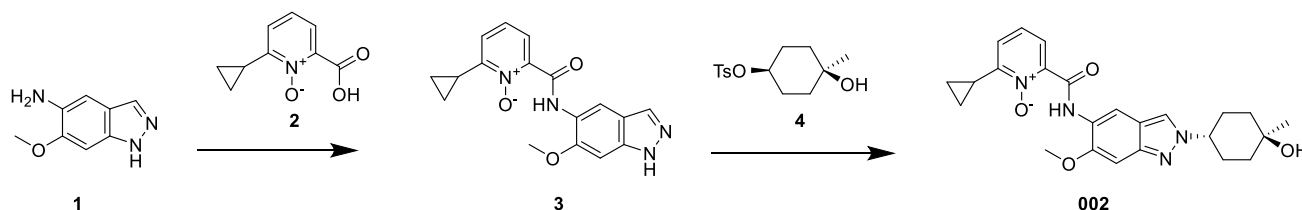
291

El compuesto **5** (296 mg), el compuesto **6** (350 mg), y el carbonato de cesio (808 mg) se añadieron secuencialmente en DMF (6 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h después de completar la adición. Después de terminar la reacción, se añadió agua (10 mL) para apagar la reacción, la solución de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo (40 mL). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (CH₃CN:H₂O (0.1 % de NH₄HCO₃) = 5-95 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto **291** (80 mg, rendimiento: 19 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 14.14 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.02-1.88 (m, 4H), 1.45 (s, 3H). LCMS: Rt = 3.310 min, [M+H]⁺ = 420.2

Ejemplo 16: Síntesis del compuesto 002

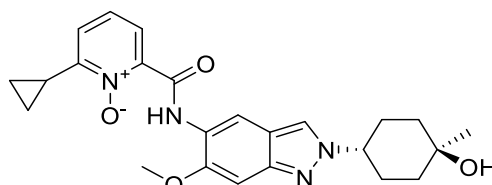
Fórmula de reacción:



1. Síntesis del compuesto 3

El compuesto **2** (1.0 g), el compuesto **1** (0.91 g) y EDCI (1.6 g) se añadieron en la piridina (15 mL) a 28 °C. El sistema de reacción se agitó a 28 °C durante 18 h. Después de terminar la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo formó una pasta acuosa con metanol y agua para dar al compuesto **3** (1.0 g, un rendimiento: 56 %).

2. Síntesis del compuesto 002 1-óxido de 2-ciclopropil-6-((2-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-il)carbamoil)piridina



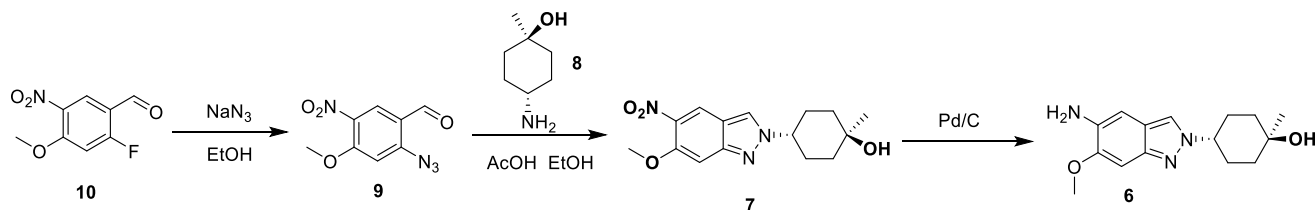
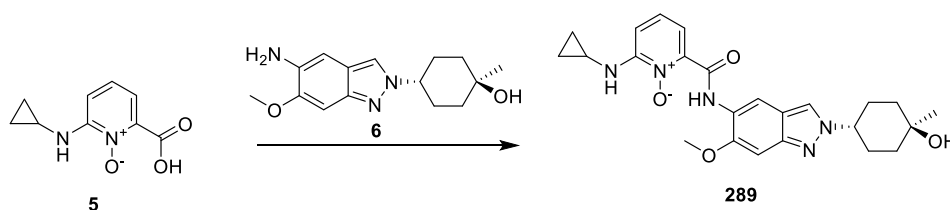
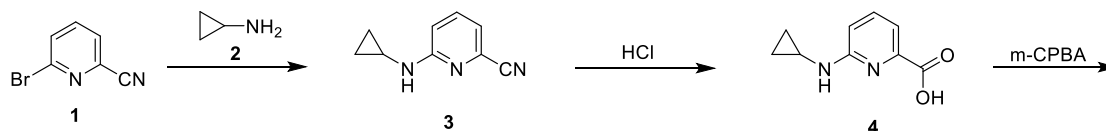
002

El compuesto **3** (500 mg), el compuesto **4** (675 mg) y el carbonato de cesio (1.26 g) se añadieron secuencialmente al DMF (10 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h. Después de terminar la reacción, la solución de reacción se enfrió a 25 °C, se añadió con agua (5 mL) para apagar la reacción y se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). Los extractos se lavaron con salmuera saturada (10 mL), se deshidrataron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (CH₃CN:H₂O = 20-45 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto 002 (130 mg, rendimiento: 19 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 14.22 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.40 (dd, *J*₁ = 2.0 Hz, *J*₂ = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.01 (m, 2H), 4.46-4.34 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.30-2.08 (m, 4H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.32-1.23 (m, 2H), 0.89-0.76 (m, 2H). LCMS: Rt = 2.859 min, [M+H]⁺ = 437.2

Ejemplo 17: Síntesis del compuesto 289

Fórmula de reacción:



1. Síntesis del compuesto 3

El compuesto 1 (5.0 g), el compuesto 2 (2.3 g), el carbonato de cesio (13.4 g), el $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.25 g) y el BINAP (0.51 g) se añadieron secuencialmente al metilbenceno (100 mL) a 26 °C. El sistema de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de terminar la reacción, la solución de reacción se enfrió a 26 °C, se añadió con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). Los extractos se lavaron con salmuera saturada (100 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 para dar el compuesto 3 (1.3 g, rendimiento: 30 %).

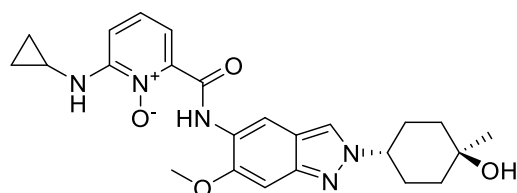
2. Síntesis del compuesto 4

Se añadió hidróxido de potasio (4.58 g) en una solución del compuesto 3 (1.3 g) en etanol/agua (40 mL/10 mL). El sistema de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La solución de reacción se ajustó a un pH = 6 con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Los extractos se lavaron con agua (50 mL) y salmuera saturada (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto 4 (1.12 g, rendimiento: 77 %).

3. Síntesis del compuesto 5

Se añadió m-CPBA (1.86 g) a una solución del compuesto 4 (360 mg) en diclorometano (50 mL) a 26 °C. El sistema de reacción se agitó a 26 °C durante 3 días. Después de terminar la reacción, se filtró la solución de reacción, se añadió el filtrado con solución saturada de sulfito de sodio, ajustado a un pH < 7 con ácido clorhídrico, se agitó a 26 °C durante 2 h y se extrajo con diclorometano (200 mL x 3). Los extractos se lavaron con salmuera saturada (100 mL), se deshidrataron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de capa fina de preparación sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1) para dar el compuesto 5 (60 mg, rendimiento: 15 %).

4. Síntesis del compuesto 289 1-óxido de 2-(ciclopropilamino)-6-((2-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-il)carbamoil)piridina



289

El compuesto 5 (49 mg), el compuesto 6 (69 mg), el HATU (118 mg) y el DIPEA (66 mg) se añadieron al DMF (5 mL). El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa ($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ = 30-95 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto 289 (95 mg, rendimiento: 83 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 14.29 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.61 (br s, 1H), 2.25-2.13 (m, 4H), 1.89-1.85

(m, 1H), 1.75-1.64 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 0.93-0.90 (m, 2H), 0.74-0.72 (m, 2H). LCMS: Rt = 3.308 min, $[M+H]^+ = 452.2$.

5. Síntesis del compuesto 9

Se añadió NaN_3 (13.2 g) en una solución del compuesto 10 (34 g) en etanol (350 mL) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso después de terminar la reacción.

6. Síntesis del compuesto 7

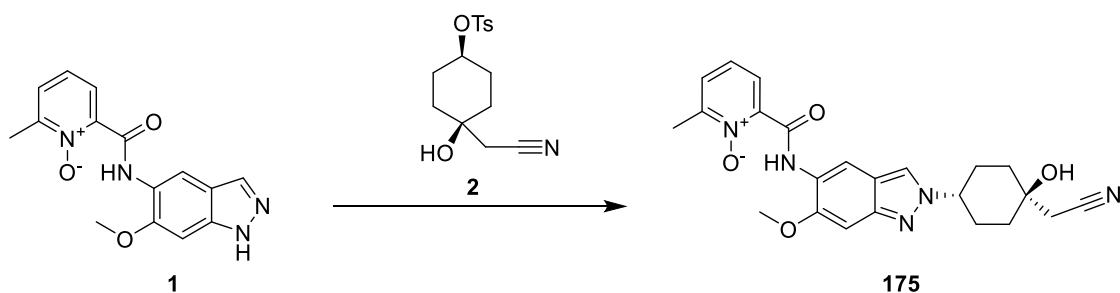
Se añadieron ácido acético (30.6 g) y el compuesto 8 (22 g) a una solución del compuesto 9 (0.17 mol) en etanol (350 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 10 min. La solución de reacción se puso a reflujo a 80 °C y reaccionó durante 16 h. Después de terminar la reacción, se concentró la solución de reacción parcial, se formó una pasta acuosa con agua (70 mL) y se filtró para dar un sólido. El sólido se añadió al etanol (200 mL), se calentó hasta el reflujo y se disolvió, se agregó con *n*-heptano (200 mL), se formó una pasta acuosa durante 2h y se filtró para dar el compuesto 7 (35 g, rendimiento del 67 % durante dos pasos).

7. Preparación del compuesto 6

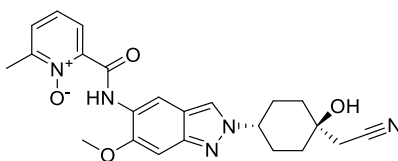
Se añadió Pd/C (150 mg) en una solución del compuesto 7 (300 mg) en acetato de etilo (50 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. Después de terminar la reacción, la solución de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto 6 (260 mg, rendimiento del 96 %).

Ejemplo 18 Síntesis del compuesto 175

Fórmula de reacción:



1. Síntesis del compuesto 175 1-óxido de 2-((2-((1*r*,4*r*)-4-(cianometil)-4-hidroxiciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-il)carbamoil)-6-metilpiridina



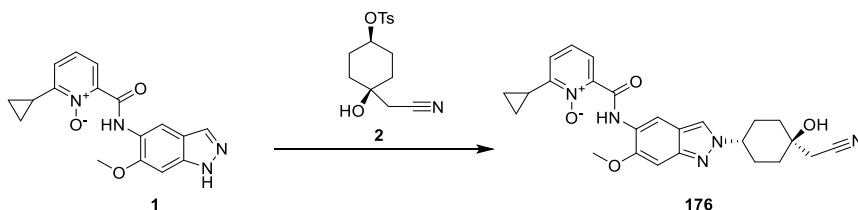
175

Se añadió carbonato de cesio (1.4 g) en una solución del compuesto **1** (520 mg) y el compuesto **2** (806 mg) en DMF (10 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La solución de reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (CH₃CN:H₂O (0.1 % de NH₄HCO₃) = 20-40 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto 175 (64 mg, rendimiento: 8 %).

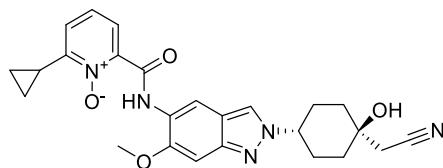
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.16 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.14-2.01 (m, 4H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H). LCMS: *R*_t = 9.367 min, [M+H]⁺ = 436.2

Ejemplo 19: Síntesis del compuesto 176

Fórmula de reacción:



1. Síntesis del compuesto 176 1-óxido de 2-((2-((1*r*,4*r*)-4-(cianometil)-4-hidrox ciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-il)carbamoil)-6-ciclopropilpiridina



176

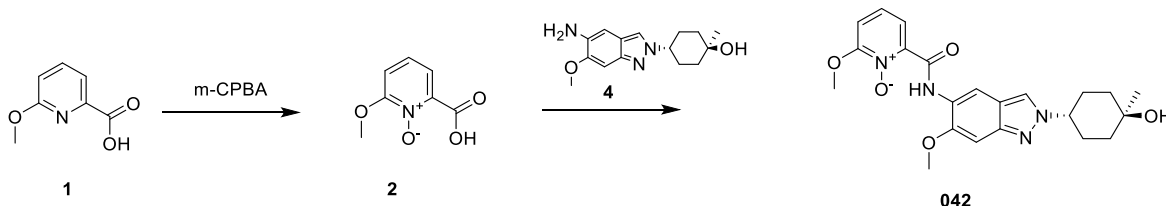
El compuesto **8** (420 mg), el compuesto **9** (601 mg) y el carbonato de cesio (1.06 g) se añadieron secuencialmente al DMF (10 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. Después de terminar la reacción, la solución de reacción se enfrió a 25 °C, se añadió con agua (5 mL) para apagar la reacción y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Los extractos se lavaron con salmuera saturada (10 mL), se deshidrataron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (CH₃CN:H₂O =

25-55 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) y por medio de cromatografía en capa fina de preparación de gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1) para dar el compuesto 176 (25 mg, rendimiento: 4 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 14.25 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.39 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 4.53-4.43 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.33-2.17 (m, 4H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 2H), 0.88-0.80 (m, 2H). LCMS: Rt = 3.553 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462.2$

Ejemplo 20: Síntesis del compuesto 042

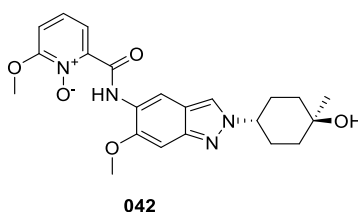
Fórmula de reacción:



1. Síntesis del compuesto 2

Se añadió m-CPBA (13.3 g) a una solución del compuesto 1 (5.0 g) en diclorometano (50 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. Se filtró la solución de reacción, se le añadió el filtrado con solución acuosa saturada de sulfito de sodio (8.2 g), agitada a 25 °C durante 2 h y se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). Los extractos se lavaron con salmuera saturada (50 mL), se deshidrataron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se formó en una pasta acuosa con acetato de etilo y se purificó para dar el compuesto 2 (600 mg, rendimiento: 11 %).

2. Síntesis del compuesto 042 1-óxido de 2-((2-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)carbamoil)-6-metoxipiridina

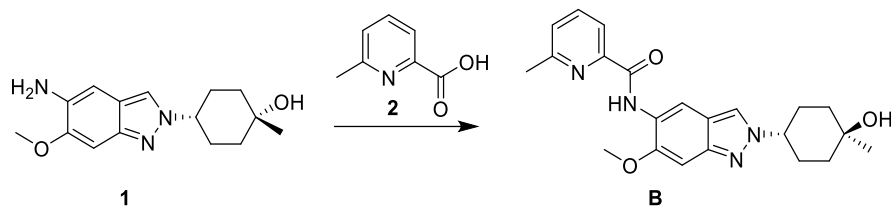


El compuesto 2 (92 mg), el compuesto 4 (150 mg), HATU (311 mg) y la trietilamina (165 mg) se añadieron al DMF (5 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. Después de terminar la reacción, se añadió la solución de reacción con agua (5 mL) para apagar la reacción y se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 3). Los extractos se lavaron con salmuera saturada (10 mL), se deshidrataron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento ($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O} = 10\text{-}40$ %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar el compuesto 042 (96 mg, rendimiento: 41 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 14.15 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.22 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 4.44-4.34 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.03 (s, 3H),

2.29-2.08 (m, 4H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 2H), 1.39 (s, 3H). LCMS: Rt = 2.713 min, [M+H]⁺ = 427.2

Ejemplo 21: Síntesis del compuesto B
***N*-(2-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-il)-6-metilpicolinamida**



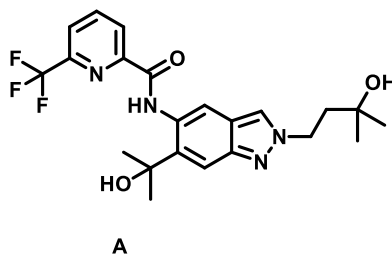
El compuesto 1 (150 mg), el compuesto 2 (75 mg), HATU (249 mg) y DIPEA (141 mg) se añadieron secuencialmente al DMF (5 mL) a 25 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se añadió con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Los extractos se lavaron con salmuera saturada (10 mL), se deshidrataron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (CH₃CN:H₂O = 30-95 %, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar un sólido blanco (170 mg, rendimiento: 79 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.82 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.27-2.13 (m, 4H), 1.89 (br s, 1H), 1.76-1.68 (m, 4H), 1.40 (s, 3H). LCMS: Rt = 3.604 min, [M+H]⁺ = 395.2.

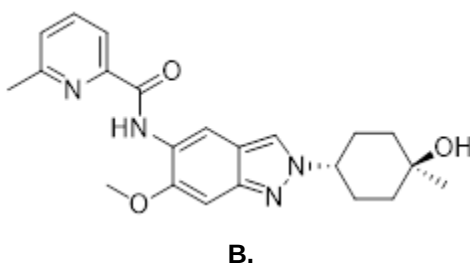
Evaluación biológica

Los siguientes ejemplos de prueba se utilizan para explicar más a fondo la presente invención, pero no se pretende que limiten el alcance de la presente invención.

La estructura del compuesto A en los ejemplos de pruebas biológicas:



La estructura del compuesto B sintetizada en el ejemplo 21 en ejemplos de pruebas biológicas:



Ejemplo de prueba 1 Determinación de la inhibición de IRAK4 humana por medio de los compuestos divulgados en el presente documento

Materiales principales

- 5 ATP (Sigma, No. de catálogo A7699-1G)
 DMSO (Sigma, No. de catálogo D2650)
 EDTA (Sigma, No. de catálogo E5134)
 HEPES (Sigma, No. de catálogo V900477-500G)
 DTT (Sigma, No. de catálogo D0632-25g)
- 10 Brij-35 (Sigma, No. de catálogo B4184)
 Placa de 96 pozos (Corning, No. de catálogo 3365)
 Placa de 384 pozos (Corning, No. de catálogo 3573)

Procedimientos

- 15 La actividad inhibitoria de los compuestos en IRAK4 a la concentración de K_m de ATP se midió en MSA de IRAK4 (Ensayo de Cambio de Movilidad, una detección de movilidad de la tecnología de chip microfluídica), como se describe a continuación.

- Se utilizó una proteína de fusión recombinante de GST N-terminal (glutathione-S-transferasa) e IRAK4 humana como enzima (GST-IRAK4, IRAK4 de cinasa (Carna, No. de catálogo 09-145)) a una
 20 concentración final de 1 nM; ATP (Sigma, No. de catálogo A7699-1G) a una concentración final de 37 μ M;
 los sustratos utilizados para la reacción de cinasa fueron polipéptidos marcados con 5-FAM (5-carboxifluoresceína) (5-FAM-IPTSPITTYFFFKK-COOH) y péptido de sustrato FAM-P8 (GL Biochem, No. de catálogo 112396) con concentraciones finales de 5 μ M.

- En este ensayo, se prepararon 500 μ M de soluciones de suministro de los compuestos en DMSO
 25 al 100 %, y se diluyó en serie 4 veces hasta el 10° gradiente de concentración con DMSO al 100 %, seguido de una dilución de 10 veces en el regulador del compuesto (HEPES 50 mM, pH 7.5, Brij-35 al 0.00015 %) para dar las diluciones de intermediarios de los compuestos a una concentración final de 10 μ M-0.04 nM con DMSO al 10 %. Se transfirieron 5 μ L de la dilución de intermediario a una placa de 384 pozos negra.

- 30 IRAK4 se diluyó a 2.5 nM en el regulador de cinasa (HEPES 50 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0.00015 %, DTT 2 mM). 10 μ L de la dilución de IRAK4 se transfirieron a la placa de 384 pozos y se coincubaron con el compuesto durante 10 a 15 min.

- El sustrato y el ATP se diluyeron hasta 12.5 μ M y 92,5 μ M con regulador de reacción (50 mM HEPES, pH 7.5, Brij-35 al 0.00015 %, $MgCl_2$ 10 mM), respectivamente. 10 μ L de la dilución se transfirieron
 35 a una placa de 384 pozos y se incubaron a 28 °C durante 1 h. La reacción se terminó por medio de la adición de 25 μ L de EDTA 50 mM a la placa de 384 pozos.

La tasa de inhibición de IRAK4 por medio de los compuestos se calculó a través de la medición de la tasa de sustrato fosforilado por medio del uso de un lector Caliper EZ (PerkinElmer) y la IC_{50} se calculó

por medio del software XL-FIT.

Los resultados muestran que los compuestos divulgados en el presente documento tienen un efecto de inhibición significativo sobre la actividad de IRAK4, y la IC₅₀ (nM) es inferior a 100, preferiblemente inferior a 30. En particular, algunos valores de ejemplo de la actividad de los compuestos son los siguientes:

Los valores de IC₅₀ para los compuestos divulgados en el presente documento que inhiben la actividad IRAK4 humana se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. IC₅₀ para inhibir la actividad humana de IRAK4

ID de compuesto	IC ₅₀ (nM)
Compuesto B	30.0
001	6.0
002	3.7
010	11.0
013	7.6
014	2.5
015	5.4
016	8.1
019	8.1
025	13.0
163	23.0
175	7.1
176	4.3
187	9.2
218	8.3
220	14.0
284	28.0
285	5.9
286	14.0
287	13.0
288	13.0
289	1.7
291	14.0

292	14
-----	----

5 Ejemplo de prueba 2 Determinación de la inhibición de IRAK1 humana por medio de los compuestos divulgados en el presente documento

En este ensayo se evaluó el efecto inhibitorio de los compuestos sobre la actividad IRAK1 humana con los mismos materiales que en el ejemplo de prueba 1.

La actividad inhibitoria de los compuestos en IRAK1 a la concentración de K_m de ATP se midió en MSA de IRAK1 (Ensayo de Cambio de Movilidad, una detección de movilidad de la tecnología de chip microfluídico), como se describe a continuación. Se utilizó una proteína de fusión recombinante de GST N-terminal (glutathion-S-transferasa) e IRAK1 humana como enzima (GST-IRAK1, cinasa de IRAK1, Carna) hasta una concentración final de 3 nM; ATP (Sigma) a una concentración final de 97 μ M; los sustratos utilizados para la reacción de cinasa fueron polipéptido marcado con 5-FAM (5-carboxifluoresceína) (5-FAM-IPTSPITTYFFFKK-COOH) y péptido de sustrato FAM-P8 (GL Biochem) a concentraciones finales de 5 μ M.

En este ensayo, se prepararon 500 μ M de soluciones de suministro de los compuestos en DMSO al 100 %, y se diluyó en serie 4 veces hasta el 10° gradiente de concentración con DMSO al 100 %, seguido de una dilución de 10 veces en el regulador del compuesto (HEPES 50 mM, pH 7.5, Brij-35 al 0.00015 %) para dar las diluciones de intermediarios de los compuestos a una concentración final de 10 μ M-0.04 nM con DMSO al 10 %. Se transfirieron 5 μ L de la dilución de intermediario a una placa de 384 pozos negra.

IRAK1 se diluyó a 7.5 nM en el regulador de cinasa (HEPES 50 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0.00015 %, DTT 2 mM). 10 μ L de la dilución de IRAK1 se transfirieron a la placa de 384 pozos y se coincidieron con el compuesto durante 10 a 15 min.

El sustrato y el ATP se diluyeron hasta 12.5 μ M y 242,5 μ M con regulador de reacción (50 mM HEPES, pH 7.5, Brij-35 al 0.00015 %, $MgCl_2$ 10 mM), respectivamente. 10 μ L de la dilución se transfirieron a una placa de 384 pozos y se incubaron a 28 °C durante 1 h. La reacción se terminó por medio de la adición de 25 μ L de EDTA 50 mM a la placa de 384 pozos.

La inhibición de IRAK1 por medio de los compuestos se calculó a través de la medición de la tasa de sustrato fosforilado por medio del uso de un lector Caliper EZ (PerkinElmer) y la IC_{50} se calculó por medio del software XL-FIT.

Los resultados muestran que los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen una actividad inhibitoria selectiva significativa en IRAK4, y la proporción IC_{50} (nM) de IRAK1 a IRAK4 es superior a 500, preferiblemente más de 200. En particular, algunos valores de ejemplo de la actividad de los compuestos se muestran a continuación: Los valores de IC_{50} para los compuestos divulgados en el presente documento que inhiben la actividad IRAK1 humana se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. IC_{50} para inhibir la actividad humana de IRAK1

ID de compuesto	IRAK1 IC ₅₀ (nM)	IRAK1 IC ₅₀ (nM) / IRAK4 IC ₅₀ (nM)
163	2993	130.1
001	4039	673.2

5 Como puede verse en la Tabla 2, los compuestos divulgados en el presente documento tienen una selectividad significativa para la IRAK4 humana en comparación con la IRAK1.

Ejemplo de prueba 3 Experimentos para determinar el hERG de los compuestos divulgados en el presente documento

10 Este experimento evaluó la seguridad cardíaca de los compuestos divulgados en el presente documento, y se utilizó una línea celular HEK-293 que expresaba de forma estable el canal de iones de potasio hERG para la detección.

Instrumentos:

Amplificador: adquirido de HEKA (Alemania), EPC10

15 Micromanipulador: adquirido de Sutter Instruments (EE.UU.), MP225

Extractor de micropipetas: adquirido de Sutter Instruments (EE.UU.), P97

Microscopio: adquirido de Nikon, TE300

Tubos capilares de vidrio: adquirido de Sutter Instruments (EE.UU.), BF150-86-10

Software de adquisición y análisis de datos: PatchMaster, Igor Pro 6.0 y GraphPad Prism 5.0

20

Procedimientos

Los compuestos de suministro de prueba se diluyeron en DMSO en diluciones de 0.3 mM, 1 mM, y 3 mM. Los compuestos de suministro de prueba se diluyeron en un regulador extracelular (NaCl 140 mM, KCl 3.5 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 2 mM, glucosa 10 mM, HEPES 10 mM, NaH₂PO₄ 1.25 mM, ajustado a un pH de 7.4 con NaOH) para dar las soluciones de procesamiento de los compuestos de prueba a 25 concentraciones de 0.3 μ M, 1 μ M, 3 μ M, 10 μ M y 30 μ M. Las soluciones de procesamiento de los compuestos de prueba se trataron por medio de ultrasonido durante 20 min.

Sujeción de parche: Bajo un microscopio invertido, los electrodos de registro se controlaron por medio del micromanipulador para entrar en contacto con la célula. Se aplicó una tensión negativa para 30 crear una conexión en forma de G-omega. Después de formar la conexión en forma de G-omega, se dio una compensación de capacitancia rápida. Bajo el voltaje negativo continuo, la membrana celular se rompió para formar una configuración de registro de célula completa. En la configuración de registro de célula completa, se dio una compensación de capacitancia lenta y se registraron los valores de capacitancia de membrana y la resistencia en serie.

35 Esquema de estimulación de voltaje para la corriente de potasio hERG celular: El voltaje de sujeción de la membrana celular era de -80 mV; el voltaje se elevó primero desde -80 mV hasta +30 mV, se mantuvo durante 2.5 seg, y se elevó rápidamente a -50 mV y se mantuvo a 4 seg, lo que excitaba la corriente final del canal hERG. La adquisición de datos se llevó a cabo cada 10 seg. Se utilizaron -50 mV

para la detección de corriente de drenaje.

Los portaobjetos se sembraron con células se colocaron en la cámara de registro de un microscopio invertido. Los compuestos de control negativos y de prueba fluyeron a través de la cámara de registro en un orden ascendente de concentración por medio de perfusión por gravedad para actuar rápidamente sobre las células. Durante el registro, el regulador extracelular circulaba continuamente por medio de una bomba de vacío. La corriente detectada en una célula del control negativa se utilizó como fondo de la célula. Se permitió que cada concentración actuara durante 5 minutos o hasta que se estabilizara la corriente. Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

Análisis de datos:

La corriente de cada concentración se normalizó en primer lugar ($\frac{\text{Pico del compuesto de corriente final}}{\text{Pico del vehículo de corriente final}}$) y, a continuación, se calculó la tasa de inhibición ($(1 - \frac{\text{Pico del compuesto de corriente final}}{\text{Pico del vehículo de corriente final}})$). Se calcularon estadísticas básicas para cada concentración, que incluían el medio, la desviación estándar (SD), el error estándar (SE) y las réplicas (n). La curva dependiente de la dosis se ajustó a la siguiente ecuación y se calculó la concentración inhibitoria máxima media (IC₅₀) de los compuestos de prueba:

En donde C representa la concentración del compuesto de prueba, IC₅₀ representa la concentración inhibitoria máxima media y h representa el coeficiente de Hill. El ajuste de la curva y cálculo de IC₅₀

se hicieron por medio del software GraphPad Prism 5.0.

Los resultados muestran tasas bajas de inhibición de los compuestos divulgados en el presente documento para hERG humano, que son incluso significativamente superiores al compuesto A de control. La tasa de inhibición de los compuestos a 30 µM para hERG es inferior al 50 %, preferiblemente inferior al 30 % que la del compuesto A. En particular, algunos valores de la tasa de inhibición de compuestos de ejemplo son los siguientes:

Tabla 3. Inhibición 30 µM para hERG

ID de compuesto	Inhibición para HERG (30 µM)
A	27.10 % ± 1.74 %
163	8.73 % ± 1.37 %
001	5.09 % ± 2.43 %

Como puede verse en la Tabla 3, los compuestos divulgados en el presente documento tienen bajas tasas de inhibición para el hERG humano mientras que tienen una superioridad significativa para el compuesto A.

Ejemplo de prueba 4 Determinación de los datos de inhibición dependientes del tiempo (IDT, por sus siglas en inglés) de los compuestos divulgados en el presente documento

El objetivo de este estudio fue investigar el efecto de inhibición dependiente del tiempo de los compuestos en CYP3A4 en la superfamilia P450 humana. Los microsomas de hígado humano mezclados utilizados en este ensayo se adquirieron de Corning (EE.UU.).

Los compuestos de prueba se coincubaron con los microsomas del hígado humano y un midazolam de sustrato de sonda (CYP3A4), y la concentración de los compuestos de prueba se estableció en 30 μ M. La reacción se inició por medio de la adición de la coenzima NADPH, y se terminó por medio de la adición de acetonitrilo dosificado con el estándar interno de antemano. Después de que las proteínas se precipitaron, el sobrenadante se centrifugó. El metabolito característico 1-hidroxi-midazolam (CYP3A4) en el sobrenadante se analizó por medio de LC-MS/MS. La influencia de los compuestos de prueba en la producción de los metabolitos característicos se analizó finalmente sobre la base de los datos obtenidos. Se utilizó un inhibidor selectivo (verapamil para CYP3A4-M) como control positivo.

Los resultados muestran que los compuestos en los ejemplos de la presente invención no tienen inhibición dependiente del tiempo significativa en CYP3A4 humano. En particular, los valores de TDI de algún compuesto de ejemplo son los siguientes:

Tabla 4. Inhibición dependiente del tiempo (TDI, por sus siglas en inglés) en CYP3A4 humano en una concentración de 30 μ M

ID de compuesto	TDI (3A4, 30 μ M)
001	-3.68 %
014	+3.85 %

Ejemplo de prueba 5 Determinación de los datos de enlace a las proteínas del plasma (PPB, por sus siglas en inglés) de los compuestos divulgados en el presente documento

El experimento tiene por objeto determinar los datos de enlace a las proteínas del plasma (PPB, por sus siglas en inglés) de los compuestos de prueba que se divulgan en el presente documento.

En el experimento de PPB, la matriz de administración final contenía el compuesto de prueba o un compuesto de referencia con una concentración de 1 μ M y DMSO con un contenido del 0.2 %.

Recolección de muestras en el tiempo inicial: Se añadieron 25 μ L de la matriz que contenía el compuesto en una placa de recolección de 96 pozos de referencia y la placa se almacenó a -20 °C.

Se preparó un dispositivo de diálisis equilibrado. Se añadieron 100 μ L de regulador para el lado receptor de la placa de diálisis de equilibrio. Entonces, se añadieron 100 μ L de la matriz de administración que contenía el compuesto o el compuesto de referencia en un lado de la administración de la placa de diálisis de equilibrio. La placa de diálisis de equilibrio preparada se colocó en un agitador a 37 °C para agitarse durante 5 h a 60 rpm.

La muestra se preparó en el final del cultivo (5 h):

Preparación de la muestra en el lado receptor: Se extrajeron 25 μ L de la muestra de un lado del receptor y se colocaron en una placa de recolección de muestras de 96 pozos, y se añadieron 25 μ L de una matriz correspondiente (plasma referencia) para la mezcla; se añadieron 200 μ L de ACN que contenían un estándar interno, se agitaron durante 10 minutos a 600 rpm y se centrifugaron a 5594 g

durante 15 min.

Preparación de la muestra al lado de la administración: Se extrajeron 25 µL de la muestra que contenía el compuesto de prueba y el compuesto de referencia del lado de la administración y se añadieron 25 µL de un regulador de referencia para la mezcla; se añadieron 200 µL de ACN que contenían un estándar interno, se agitaron durante 10 minutos a 600 rpm y se centrifugaron a 5594 g durante 15 min.

Preparación de la muestra en el tiempo inicial: la muestra que contenía el compuesto de prueba y el compuesto de referencia se volvió a fundir a 37 °C en tiempo inicial y luego se mezcló con la matriz correspondiente (regulador de referencia) en el mismo volumen (25 µL); se añadieron 200 µL de ACN que contenían un estándar interno, se agitaron durante 10 minutos a 600 rpm y se centrifugaron a 5594 g durante 15 min.

Después de centrifugar todas las muestras, se tomaron 50 µL de un sobrenadante y se añadieron en 50 µL de agua ultrapura para mezclar, y las muestras se enviaron a la cromatografía de líquidos-espectrometría de masas.

Los resultados muestran que los compuestos en los ejemplos de la presente invención tienen una tasa moderada de enlace a proteínas de plasma de humanos, ratas y ratones, y tiene poca diferencia de enlace entre especies, que puede ser incluso significativamente menor que el compuesto de control A. En particular, los datos de PPB para algunos compuestos ejemplares son los siguientes:

Tabla 5. Datos de enlace a las proteínas de plasma (PPB)

ID de compuesto	Especie	Enlace a las proteínas de plasma (% de enlace)		
		Humano	Ratón	Rata
A		99.02	85.18	86.99
013		80.90	76.20	81.70
001		81.00	79.90	84.70
163		81.66	83.78	80.59
016		86.90	87.70	90.10

Ejemplo de prueba 6 Inhibición de la liberación de TNF-α de citocinas en ratones hembra Balb/c inducidos por LPS por medio de los compuestos divulgados en el presente documento

Procedimientos

Los ratones hembra Balb/c fueron aleatorizados en grupos, cada uno que contenía 4 ratones, que incluían un grupo de control + vehículo, un grupo modelo + vehículo, un grupo modelo + referencia y grupos modelo + compuesto. Los animales de control recibieron una inyección intraperitoneal de solución salina normal (10 mL/kg) y los animales modelo recibieron estimulación LPS (Sigma CAT# L2630, i.p., 10 mL/kg, 0.2 mg/kg). A los compuestos de prueba, se les añadieron secuencialmente DMSO, Solutol y PBS 10 mM para preparar una solución o suspensión de la concentración requerida para la administración. Para el vehículo, se mezclaron DMSO, Solutol y PBS 10 mM en una proporción de volumen de 5:15:80.

Los animales se administraron a través de intubación oral (10 mL/kg) 16 h antes de la estimulación con LPS (o solución salina) en las dosis predeterminadas, y se sacrificaron con CO₂ a las 1.5 h después de la estimulación para la recolección de sangre cardíaca. La sangre entera no se anticoaguló, se incubó en hielo húmedo durante 1.5 h, y se centrifugó a 2000 x g a 4 °C durante 10 min para separar el suero. El suero se congeló a -80 °C para el ensayo de TNF- α . La cuantificación de TNF- α se hizo por medio del kit ELISA de TNF- α de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las lecturas de absorbancia a A450 se midieron con un lector de microplacas SpectraMax i3x (Molecular Device) para calcular la inhibición de los compuestos, e IC₅₀ se calculó con el software GraphPad Prism 7.0.

Los resultados de la prueba mostraron que los compuestos en los ejemplos de la presente invención tienen efecto inhibitorio significativo en la liberación de TNF- α de citoquinas en los ratones hembra Balb/c inducidos por LPS, y la tasa de inhibición es mayor que el 50 %, preferiblemente mayor que el 70 %. En particular, algunos valores de ejemplo de la tasa de inhibición de compuestos son los siguientes:

Tabla 6. Tasa de inhibición de la liberación de TNF- α de citocinas en los ratones hembra Balb/c inducidos por LPS

ID de compuesto	Tasa de inhibición (%) de TNF- α
013	76.29
001	74.00
163	71.56
016	78.71

Ejemplo de prueba 7 Determinación de la inhibición de cinco subtipos de enzimas de CYP450 principales en los microsomas del hígado humano por medio de los compuestos divulgados en el presente documento

El objetivo de este estudio fue investigar el efecto inhibitorio de los compuestos de prueba sobre 5 enzimas principales en la superfamilia P450 humana, CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4-M. Los microsomas de hígado humano mezclados utilizados en este ensayo se adquirieron de Corning (EE.UU.). El compuesto de prueba (compuesto 14) se coincubó en 7 concentraciones con microsomas de hígado humano y cinco sustratos de sonda (fenacetina para CYP1A2, diclofenaco para CYP2C9, mefenitoína para CYP2C19, dextrometorfano para CYP2D6, midazolam para CYP3A4-M, mezclados). Vea la tabla siguiente. La reacción se inició por medio de la adición de la coenzima NADPH, y se terminó por medio de la adición de acetonitrilo que contenía el estándar interno. Después de que las proteínas se precipitaron, el sobrenadante se centrifugó. Los metabolitos característicos en el sobrenadante (acetaminofeno para CYP1A2, 4-hidroxidiclofenaco para CYP2C9, 4-hidroximefenitoína para CYP2C19, dextroorfano para CYP2D6, 1-hidroximidazolam para CYP3A4-M) se analizaron por medio de LC-MS/MS. La influencia de los compuestos de prueba en la producción de los metabolitos característicos se analizó finalmente sobre la base de los datos obtenidos. Un inhibidor selectivo (ketoconazol para CYP3A4-M) se puede usar como

control positivo. Todas las muestras se analizaron por duplicado.

Los resultados de la prueba muestran que los compuestos de los ejemplos de la presente invención no tienen todos efecto de inhibición obvio en los 5 subtipos de CYP humanos, y el efecto de la inhibición en los 3 subtipos 1A2, 2C9 y 2C19 es obviamente menor que el del compuesto de control A. En particular, algunos valores de ejemplo de la tasa de inhibición de los compuestos son los siguientes:

Tabla 7. La inhibición de los compuestos para cinco subtipos de enzimas CYP450 principales en microsomas de hígado humano CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 (IC₅₀, nM)

ID de compuesto	Subtipo	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
A		2.91	19.06	23.48	>30	>30
001		>30	>30	>30	>30	>30
163		>30	>30	>30	>30	>30

Ejemplo de prueba 8. PK de los compuestos divulgados en el presente documento en rata

Las ratas usadas para el estudio farmacocinético en el ejemplo preferido en la presente invención fueron ratas SD de grado SPF machos (B&K Universal, Shanghai).

Ruta de administración: una sola dosis por intubación oral o por medio de inyección intravenosa

Puntos de muestreo: 0.083 h, 0.25 h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de la administración

Procesamiento de la muestra: Se recolectaron 0.2 mL de sangre de vena y se dejaron reposar sobre hielo antes de la centrifugación para separar el plasma (condiciones de centrifugación: 8000 rpm, 6 min, 4 °C). El plasma separado se almacenó a -80 °C antes del análisis.

Solución de procesamiento estándar interno: Se añadió una cantidad adecuada de la solución de suministro estándar interno de tolbutamida a 645,000 ng/mL en un matraz volumétrico y se diluyó al volumen con metanol. La solución se mezcló bien para proporcionar una solución de procesamiento estándar interno con una concentración de 50 ng/mL.

Pretratamiento de la muestra: Se añadieron 50 µL de plasma en un tubo centrífugo de 1.5 mL y se añadieron 250 µL de solución estándar interno (metanol del mismo volumen para el control de referencia). La solución se mezcló bien por vórtice, y se centrifugó durante 5 minutos a 14000 rpm. 200 µL del sobrenadante se transfirieron a una placa de alimentación de muestras de 96 pozos y se cargaron en un sistema LC-MS/MS.

Condiciones de LC:

Columnas: ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 µm (50 mm × 2.10 mm)

Fase móvil: A: Ácido fórmico acuoso al 0.1 %; B: 0.1 % de ácido fórmico en acetonitrilo

Velocidad de flujo: 0.5 mL/min

El sistema de procesamiento de datos fue el software Analyst (Applied Biosystems, EE.UU.,

versión 1.5.5).

Los resultados muestran que los compuestos en los ejemplos de la presente invención tienen buenas características farmacocinéticas en ratones, muestran excelente exposición y tiempo de retención en animales, y tienen vida media adecuada y buena absorción de fármacos. En particular, los datos farmacocinéticos de algunos compuestos de ejemplo son los siguientes:

Tabla 8. Datos del estudio farmacocinético para una sola dosificación de intubación oral de diferentes compuestos en ratones ICR

Núm. de compuesto	PK para la intubación oral							
	Dosis	Formulación	Tiempo hasta el pico	Concentración del pico	Área bajo la curva	Área bajo la curva	Vida media	Tiempo de retención promedio
	Dosis (mg/kg)	Formulación	t _{máx} (h)	C _{máx} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng/mL*h)	AUC _{0-∞} (ng/mL*h)	t _{1/2} (h)	TMP (h)
163	40	15 % de solutol HS15+85 % de PBS	4	25875	206683	206702	3.62	6.75
001	40	15 % de solutol HS15+85 % de PBS	4	24153	293784	375482	11.47	15.31
013	40	15 % de solutol HS15+85 % de PBS	1	18924	160198	182133	7.23	10.41

Los ejemplos de la presente invención se han descrito arriba. Sin embargo, la presente invención no queda limitada a estos ejemplos. Cualquier modificación, equivalente, mejora y similares hechos sin salir del espíritu y principio de la presente invención caerá dentro del alcance de la protección de la presente invención.